

SÉRIE A, N° 1657

N° D'ORDRE: 2523

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

M. Emil CIONGA

PHARMACIEN

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LA VALÉRIANE
OFFICINALE (*Valeriana officinalis* L.)

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA
FACULTÉ.

Soutenues le 9 JUIL 1936 Juillet 1936 devant la Commission d'examen.

MM. G. BERTRAND. *Président.*

E. AUBEL.
L. PLANTEFOL. } *Examineurs.*

IMPRIMERIE DE PERSAN-BEAUMONT

80, Avenue Wilson, 80
PERSAN (S.-&-O.)

1936

SÉRIE A, N° 1657

N° D'ORDRE: 2523

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

M. Emil CIONGA

PHARMACIEN

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LA VALÉRIANE
OFFICINALE (*Valeriana officinalis* L.)

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA
FACULTÉ.

Soutenues le Juillet 1936 devant la Commission d'examen.

MM. G. BERTRAND..... *Président.*

E. AUBEL..... { *Examineurs.*

L. PLANTEFOL..... }

IMPRIMERIE DE PERSAN-BEAUMONT

80, Avenue Wilson, 80

PERSAN (S.-&-O.)

1936

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du Globe.

Professeurs honoraires	H. LE CHATELIER.	LÉON BRILLOUIN.	AUGER.
	H. LEBESGUE.	GOURSAT.	BLAISE.
	A. FERNBACH.	WALLERANT.	DANGEARD.
	A. LEDUC.	GUILLET.	JANET.
	Emile PICARD.	PÉCHARD.	LESPIEAU.
	Rémy PERRIER.	FREUNDLER.	MARCHIS.
			VESSIOT.

PROFESSEURS

G. BERTRAND... T Chimie biologique.	L. JOLEAUD..... Paléontologie.
M. CAULLERY... T Zoologie (Evolution des êtres organisés).	ROBERT-LÉVY .. Zoologie.
G. URBAIN..... T Chimie générale.	F. PICARD..... Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Emile BOREL... T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	Henri VILLAT... T Mécanique des fluides et applications.
Jean PERRIN... T Chimie physique.	Ch. JACOB..... T Géologie.
H. ABRAHAM... T Physique.	P. PASCAL..... T Chimie minérale.
E. CARTAN.... T Géométrie supérieure.	M. FRÉCHET... T Calcul différentiel et Calcul intégral.
M. MOLLIARD... T Physiologie végétale.	E. ESCLANGON... T Astronomie.
L. LAPICQUE... T Physiologie générale.	M ^{me} RAMART-LUCAS T Chimie organique.
A. COTTON.... T Recherches physiques.	H. BÉGHIN..... T Mécanique physique et expérimentale.
J. DRACH..... T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	FOCH Mécanique expérimentale des fluides.
Charles FABRY. T Enseignement de Physique.	PAUTHENIER ... Physique (P. C. B.).
Charles PÉREZ. T Zoologie.	DE BROGLIE... T Théories physiques.
Léon BERTRAND T Géologie structurale et Géologie appliquée.	CHRÉTIEN Optique appliquée.
P. PORTIER.... T Physiologie comparée.	P. JOB..... Chimie générale.
E. RABAUD.... T Biologie expérimentale.	LABROUSTE ... Physique du Globe.
M. GUICHARD... Chimie minérale.	PRENANT Zoologie.
Paul MONTEL... T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
P. WINTREBERT T Anatomie et histologie comparées.	BOHN Zoologie (P. C. B.).
L. BLARINGHEM. T Botanique.	COMBES Botanique (P. C. B.).
O. DUBOSQ.... T Biologie maritime.	GARNIER T Mathématiques générales.
G. JULIA..... T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	PÉRÈS Mécanique des fluides.
C. MAUGUIN... T Minéralogie.	HACKSPILL Chimie (P. C. B.).
A. MICHEL-LÉVY T Pétrographie.	LAUGIER Physiologie générale.
H. BÉNARD.... T Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT Technique Aéronautique.
A. DENJOY.... T Application de l'analyse à la Géométrie.	M. CURIE..... Physique (P. C. B.).
L. LUTAUD.... T Géographie physique et géologie dynamique.	G. RIBAUD.... T Hautes températures.
Eugène BLOCH. T Physique théorique et Physique céleste.	CHAZY T Mécanique rationnelle.
G. BRUHAT.... Physique.	GAULT Chimie (P. C. B.).
E. DARMOIS... Enseign. de Physique.	CROZE Recherches physiques.
A. DEBIERNE... T Physique générale et Radioactivité.	DUPONT T Théories chimiques.
A. DUFOUR.... T Physique (P. C. B.).	LANQUINE Géologie.
L. DUNOYER... Optique appliquée.	VALIRON Mathématiques générales.
A. GUILLIERMOND T Botanique.	BARRABÉ Géologie structurale et Géologie appliquée.
M. JAVILLIER... Chimie biologique.	MILLOT Zoologie (P. C. B.).
	F. PERRIN Théories physiques.
	VAVON Chimie organique.
	G. DARMOIS... Calcul des Probabilités et Physique mathématique.

Secrétaire

Secrétaire honoraire

A. PACAUD.

D. TOMBECK.



A MA MERE ET A MON PERE

*Faible témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon inaltérable
affection.*

A MES FRÈRES, DEMETRE ET AURELIAN

En gage de mon affection sans borne.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté des Sciences

Très respectueux hommage.

A Monsieur ALBERT GORIS

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Pharmacie
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
et Hospices Civils

En témoignage de respectueux attachement.

A Monsieur THÉODOR SOLACOLU
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Bucarest

Témoignage de respectueuse gratitude.

A la mémoire de MARCEL BRANDZA

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie
de Bucarest

En souvenir de son précieux enseignement et de sa bienveillance à mon égard.

RECHERCHES SUR LA VALÉRIANE

OFFICINALE

(*Valeriana officinalis* L.)

INTRODUCTION

La valériane est une des plantes médicinales les plus anciennement utilisées. Aujourd'hui, son succès est encore très grand, malgré une certaine inconstance d'action signalée par le corps médical et rapportée par les pharmacologues à l'altération progressive de la plante au cours de sa conservation.

Les rhizomes et racines de valériane fournissent un exemple typique de l'action des ferments sur les différents constituants de ces organes ; cette action a été constatée depuis longtemps. En effet, tandis que les organes frais possèdent une agréable odeur camphrée, par dessiccation lente ils dégagent une odeur d'acide valérique, particulièrement désagréable, intense et tenace. BROOKS (1912) expliqua ce phénomène par action d'une lipase, qui hydrolyserait les esters de l'essence.

Ces transformations, d'une part, l'instabilité de différentes préparations de valériane, d'autre part, ont amené des auteurs comme POUCHET, CHEVALIER, GORIS et VISCHNIAC, à étudier la plante fraîche. Leurs travaux, orientés vers l'isolement de principes actifs tels que glucosides et alcaloïdes, précédemment entrevus par HARLAY et WALISZEWSKI, aboutirent effectivement à l'obtention de produits appartenant à ces deux classes de composés.

Grâce à l'ingénieuse méthode de stabilisation des végétaux, soit par la technique de BOURQUELOT à l'alcool bouillant, soit par celle de PERROT et GORIS, aux vapeurs d'eau ou d'alcool, on peut conserver et étudier sans trop de hâte une matière première dans laquelle les ferments ont été tués et qui présente ainsi une étroite parenté avec la plante fraîche. C'est ainsi que d'importantes questions de chimie végétale ont pu être élucidées ; il me suffira de citer les travaux récents sur la digitale, la scille, etc...

La valériane s'imposait comme une des premières plantes à soumettre à la stabilisation. Mais, si la plante ainsi traitée fournit déjà d'excellentes formes thérapeutiques, l'étude systématique des modifications apportées dans la constitution chimique par la stabilisation n'avait pas encore été faite.

C'est alors que M. le Professeur Albert GORIS, ayant déjà tracé les grandes lignes de cette étude, me fit l'honneur de me confier le soin de la poursuivre.

L'exposé de ce travail sera fait dans l'ordre suivant :

CHAPITRE I. — Recherches antérieures sur la composition chimique de la valériane.

CHAPITRE II. — La Matière première.

CHAPITRE III. — « L'Essence concrète ».

1. *Partie neutre :*

A) Pyrrol- α -méthylcétone.

B) Azulène.

C) Bornéol.

2. *Partie acide.*

CHAPITRE IV. — « Mélange des acides initiaux ».

CONCLUSIONS.

Qu'il me soit permis d'exprimer mes très respectueux remerciements à M. le Professeur G. BERTRAND, Membre de l'Institut, qui m'a toujours témoigné un bienveillant intérêt et qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je suis heureux d'exprimer ma grande reconnaissance à mon Maître, M. le Professeur A. GORIS, Membre de l'Académie de Médecine, qui, m'ayant fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire, m'a donné ce sujet si intéressant. Qu'il me permette de lui adresser l'hommage de ma respectueuse gratitude pour la bonté avec laquelle il m'a toujours accueilli et pour les encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Je ne saurais omettre de témoigner à M. le Professeur Th. SOLACOLU, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Bucarest, toute ma respectueuse gratitude pour l'intérêt qu'il n'a cessé de me porter au cours de mes études.

J'ai fait appel journellement à l'obligeance de MM. M.-M. JANOT, Docteur ès sciences, et R. POTTIER; je les assure de mon affectueuse amitié et leur exprime ici toute ma reconnaissance pour les excellents conseils qu'ils m'ont donnés.

Je prie M. le Docteur R. WEITZ d'accepter mes sincères remerciements pour l'aide efficace qu'il m'a apportée dans la correction des épreuves d'impression.

Je remercie également M. H. CANAL, dont l'expérience m'a été très utile.

A mes nombreux camarades du laboratoire qui, par leur amabilité, ont su mettre à l'aise leur collègue étranger, j'adresse l'expression de la plus amicale reconnaissance.

CHAPITRE I

RECHERCHES ANTÉRIEURES SUR LA COMPOSITION CHIMIQUE DE LA VALÉRIANE

L'étude chimique de la valériane a surtout porté sur son essence qui, à juste titre, s'imposait d'abord à la curiosité des chimistes et des pharmacologues.

Cette étude a conduit à la découverte de quelques composés organiques importants : acide isovalérique, camphène, bornéol, etc...

Déjà, en 1809, TROMMSDORFF (1) publie une étude botanique et chimique, assez complète pour l'époque ; il trouve dans la racine de valériane les corps suivants : de l'*amidon*, un *corps particulier* se combinant aux oxydes métalliques, soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool et l'éther, des *gommes*, des *résines* et de l'*essence*.

L'auteur constate que les racines sèches fournissent une plus grande quantité d'essence que les racines fraîches ; ces dernières, débarrassées de leur suc, donnent un extrait alcoolique qui se présente sous la forme d'un liquide brun, dégageant par chauffage une odeur de cuir (2).

(1) *Trommsdorff's J. d. Pharm.*, 1809, 18, 3-27.

(2) Nous retrouverons cette odeur de cuir au cours de nos recherches.

Ce mémoire de TROMMSDORFF passa presque inaperçu; vingt ans plus tard, PENTZ d'une part, GROTE de l'autre, préparent de l'acide valérique sans le savoir.

En effet, PENTZ (1) neutralise à la baryte les eaux acides, débarrassées de l'essence qu'elles ont entraîné; ces eaux ainsi neutralisées sont concentrées, décomposées par de l'acide sulfurique et ensuite distillées. Voici d'ailleurs comment cet auteur décrit l'opération : « Il passa à la distillation un liquide laiteux qui, cependant, se sépara en deux couches : la couche supérieure avait tout à fait l'aspect de l'huile essentielle. Pour la séparer, je jetais le tout sur un filtre mouillé. Il s'écoula un liquide absolument limpide et le résidu se comporta complètement comme une huile essentielle. Il est étrange que celle-ci ait pu être scindée par la baryte de sorte que, pendant l'évaporation de l'eau, elle ne fut pas entraînée. » (2)

Il est incontestable que PENTZ prend pour de l'essence la couche huileuse formée au moment de la décomposition des sels de baryum; en réalité, cette couche était constituée par de l'acide valérique impur.

Un an après, GROTE (3) ayant suivi à la lettre la technique de son prédécesseur, étudie cette couche huileuse,

(1) *Arch. d. Apothekerver.*, 1829, 28, 337-338.

(2) « Es ging eine milchigte Flüssigkeit über, welche sich indess bald in zwei Schichten theilte, wovon die obere ganz das Ansehen von ätherische Oel hatte. Um dieses zu trennen, warf ich das Ganze auf ein feuchtes Filter. Es lief eine klare wasserhelle Flüssigkeit durch, und der Rückstand verhielt sich völlig wie ätherisches Oele. Sonderbar ist es wie dieses durch des Bariumoxyd gehalten werden konnte, so dass es sich während des Abdampfens des Wassers nicht mich verflüchtigte. »

❖ (3) *Brandes Arch. Pharm.*, 1830, 33, 160-165.

détermine sa solubilité dans l'eau et en prépare de nombreux dérivés métalliques.

Dans un second mémoire (1), GROTE fait une étude comparative des sels de l'acide acétique et de ceux qu'il a obtenus avec « l'acide de la valériane », et il se demande « si cet acide serait un acide acétique particulier ou un acide acétique modifié par une teneur en huile essentielle » (2). Ainsi l'auteur n'ose encore affirmer que « l'acide de la valériane » n'est pas simplement de l'acide acétique souillé d'essence.

Peu de temps après, à la suite des publications de PENTZ et GROTE, TROMMSDORFF (3) reprend ses travaux antérieurs ; il montre que « l'acide de la valériane » représente un corps défini inconnu jusqu'alors, auquel il donne le nom d'acide valérianique et fait paraître une série de mémoires dans lesquels le nouvel acide est étudié très attentivement. En collaboration avec ETTLING (4), TROMMSDORFF lui assigne la formule : $C^5H^{10}O^2 + H^2O$ (5). Dans une dernière publication (6), il fait connaître qu'il a trouvé dans la valériane à côté de l'acide valérique, des mucilages, des résines, de l'acide malique à l'état de sels de potassium et de calcium, enfin des sulfate et phosphate de calcium.

(1) *Arch. d. Apothekerver.*, 1831, 38, 4-8.

(2) Le mémoire se termine par les mots suivants : « Die Frage ob diese Säure eine eigenthümliche, oder durch einen Gehalt, an ätherischen Oele modificirte Essigsäure sein ? Ueberlasse ich dem Urtheile Sachverständiger. »

(3) *Neues J. d. Pharm.*, 1832, 24, 134-147.

(4) *Id.*, 1833, 26, 1-41 ; *Ann. Chem. und. Pharm.*, 1833, 6, 176-202 ; *Ann. Chim. et Phys.*, 1833, [2], 54, 208-216.

(5) L'analyse des sels de baryum et d'argent concorde avec la formule $C^5H^{10}O^2$.

(6) *Ann. Chem. und Pharm.*, 1834, 10, 213-227.

Un grand nombre de travaux ultérieurs confirmèrent l'existence, établie par TROMMSDORFF, d'un acide nouveau dans la valériane. Il nous est impossible de les citer tous. Signalons cependant ceux de WINKLER (1), WITTSTEIN (2), ASCHOFF (3) (ce dernier trouve des formiate et acétate de calcium, ainsi que de l'acide malique), ARNAUD (4), etc...

En vue d'applications thérapeutiques, aussitôt envisagées, des auteurs comme RABOURDIN (5), THIRALT (6), s'efforcent à améliorer les rendements dans la préparation de l'acide ; L. BONAPARTE (7) signale sa formation à partir du blé avarié, par un processus de fermentation, TRAUTWEIN (8) le retrouve dans le fusel de pomme de terre. L'identité de l'acide de la valériane et de l'acide délphinique (du *Delphinus globiceps*) ou phocénique de CHEVREUL (9) a été démontrée par DUMAS et STAS (10). En outre, DESSAIGNES (11), en 1851, établit l'existence de plusieurs acides valériques.

A l'heure actuelle, on considère généralement que l'acide contenu dans la valériane est l'acide isovalérique et on prétend qu'il est accompagné de son isomère, l'acide méthyl-éthylacétique. Or, nous n'avons pas trouvé dans la littéra-

-
- (1) *Buchn. Repert. d. Pharm.*, 1833, 44, 180-198.
 - (2) *Id.*, 1845, 87, 289-304.
 - (3) *Arch. d. Pharm.*, 1846, [2], 48, 275-279.
 - (4) *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1882.
 - (5) *J. Pharm. Chim.*, 1884, 6, 310-311.
 - (6) *Thèse Pharm.*, Paris, 1850.
 - (7) *C. R. Ac. Sc.*, 1845, 21, 1076-1077.
 - (8) *Buchn. Repert. d. Pharm.*, 1846, 91, 1-31.
 - (9) *Mémoires de Chimie*, 1818, VII^e mém., p. 37-42.
 - (10) *Ann. de Chim. et Phys.*, 1840, [2], 73, 113-167.
 - (11) *C. R. Ac. Sc.*, 1851, 33, 164-165.

ture un travail se rapportant à la présence de l'acide méthyl-éthylacétique dans la valériane officinale ; la seule publication qui mentionne cet acide est celle de SHIMOYAMA et HYRANO (1). Ces auteurs ont étudié la valériane du Japon ou *Valeriana officinalis* L., var. *angustifolia* Miq., qui possède une composition différente de celle de la valériane officinale. Dans les eaux d'entraînement acides, les chercheurs japonais isolent un « acide valérique à faible pouvoir rotatoire droit ».

D'une façon générale, la présence des acides volatils (acide isovalérique excepté) est affirmée sur la foi de preuves trop fragiles, tels que des caractères organoleptiques. Il serait utile de reprendre systématiquement leur identification pour établir leur existence sur des bases plus solides.

En 1849, CZYRNIANSKI (2) isole deux acides tanniques analogues à l'acide cafétannique. Il épuise des racines fraîches de valériane par l'alcool ; les solutions obtenues sont réunies, filtrées et précipitées par une solution alcoolique d'acétate de plomb : de cette manière, l'auteur obtient le sel de plomb d'un acide $C^{14}H^9O^4$ et, dans les eaux-mères, il sépare un second sel de plomb, dont l'acide possède la formule $C^{12}H^8O^9$.

Avec les travaux de CZYRNIANSKI se trouve close la liste des acides libres ou salifiés contenus dans la souche de valériane.

D'autres publications concernent surtout l'essence et sa composition chimique. Les avis sont très partagés quant aux

(1) *Apoth. Zeit.*, 1892, 7, 440.

(2) *Ann. Chem. und Pharm.*, 1849, 71, 21-23.

rendements en essence. TROMMSDORFF, dans son premier mémoire, signale déjà que la racine sèche est plus riche que la racine fraîche. ZELLER (1) soutient que l'état de la racine, frais ou sec, n'a pas d'influence sur le rendement en essence ; par contre, SCHONBRODT (2) trouve que la racine fraîche est plus riche. SODERBERG (3), extrayant à l'éther les eaux distillées de racines de valériane officinale de Suède, rendues alcalines par une solution de potasse N/20, obtient une essence neutre, avec un pourcentage supérieur pour la racine sèche.

Les premières études sur la composition chimique de l'essence remontent à 1842.

ROCHLEDER (4) obtient par oxydation nitrique une substance solide ressemblant au camphre des Lauracées ; bornéol ou un produit d'oxydation de ce dernier ? Nous ne le savons pas, car dans ce mémoire les détails sont rares.

GERHARDT applique à l'essence de valériane sa méthode générale (5) de séparation des carbures et des produits oxygénés ; par distillation sur la potasse fondue, il réussit à isoler un carbure liquide (6) de formule $C^{10}H^{16}$ (Eb. _{765mm} : 160°), le bornène, qui par une simple hydratation se transforme en

(1) In GILDEMEISTER et HOFFMANN, Die ätherische Oele, III Auflage, 1931, 3, 935.

(2) *J. de Méd. Bruxelles*, 1867, p. 162.

(3) In *Schw. Apoth. - Ztg.*, 1918, 56, 161.

(4) *Ann. Chem. und Pharm.*, 1842, 44, 1-10.

(5) *Ann. Chim. et Phys.*, 1841, [3], 7, 60-111.

(6) *Rev. Scient. et Industr. Quesneville*, 1842, 9, 196-199.

Ann. Chim. et Phys., 1843, [3], 7, 275-295. *Ann. Chem. und Pharm.*, 1843, 45, 29-41. *J. prakt. Chem.*, 1843, 28, 34-53.

un camphre présentant tous les caractères du camphre solide de Bornéo étudié par PELOUZE et auquel GERHARDT donne le nom de *bornéol* (1) $C^{10}H^{18}O$. Les fractions supérieures de l'essence, bouillant à partir de 200° , forment une huile oxygénée que GERHARDT appelle *valérol* ; d'après lui, cette huile donnerait à l'air de l'acide valérique.

Ce fait est contesté par PIERLOT (3), qui considère le valérol comme un mélange de *stéaroptène*, d'une *résine* et d'*eau*. De plus, comme il n'a pu constater une hydratation du bornéène de GERHARDT en camphre de Bornéo, il propose de changer le nom du carbure en celui de *valérène*.

BRUYLANTS (1) attribue à l'essence la composition suivante : un carbure terpénique ($C^{10}H^{16}$), un alcool ($C^{10}H^{18}O$), le bornéol ($C^{10}H^{18}O$) à l'état d'esters formique, acétique et valérique. La présence d'un éther oxyde ($C^{10}H^{17}-O-C^{10}H^{17}$) paraît moins probable. Cet auteur obtient dans l'oxydation du bornéol, par le bichromate sulfurique : du camphre

(1) Dans la valériane, on trouve le bornéol gauche ; on sait que le camphre de Bornéo, fourni par *Dryobalanops aromatica* Gaertn, est constitué par du bornéol droit (2).

(2) Le camphre de Bornéo est cité dans la littérature moderne par MARTIUS, qui le décrit en 1830 (*Ann. Chem. und Pharm.*, 1838, 25, 305-324. Id., 1838, 27, 44-71). Il a été étudié par PELOUZE (*C. R. Ac. Sc.*, 1840, 11, 365-371) ; BIOT (*C. R. Ac. Sc.*, 1840, 11, 371-377) lui assigne un pouvoir rotatoire droit et BERTHELOT (*C. R. Ac. Sc.*, 1858, 47, 262-266 ; *Ann. Chim. et Phys.*, 1859 (3), 56, 51-98) met en évidence sa fonction alcoolique.

(3) *C. R. Ac. Sc.*, 1859, 48, 1018 ; *Ann. Chim. et Phys.*, 1859, (3), 56, 291-297.

(4) *Bull. Ac. R. Méd. Belgique*, 1877, 2, 1209-1233.
Ber. d. chem. Gesell., 1878, 11, 449-456.

(C¹⁰H¹⁸O) et un mélange d'acides formique, acétique et isovalérique. Se basant sur cette expérience, BRUYLANTS explique la présence des acides volatils dans la racine, par un phénomène d'oxydation du bornéol.

Les études de BRUYLANTS reçurent une confirmation rapide : en effet, GEROCK (1) conclut que l'essence de valériane est constituée en majeure partie de terpènes (87,3 %), le reste étant formé d'esters bornéoliques des acides formique, acétique et isovalérique. Il trouve également de l'acide butyrique.

Mais le travail le plus complet sur l'essence est celui d'OLIVIERO (2) ; pour la première fois, cet auteur signale la présence du *camphène*, trouvé à côté d'un *pinène* et d'un *citrène*, lévogyres, dans les produits neutres (3) résultant de la saponification de l'essence par la potasse. Il étudie ensuite les fractions à point d'ébullition plus élevé (fractions sesquiterpéniques).

Nous avons cru bon, afin de ne pas trop allonger ce chapitre, de réunir dans un tableau tous les produits mentionnés par OLIVIERO dans l'étude de cette fraction neutre de l'essence, avec les propriétés qu'il leur assigne :

(1) *J. Pharm. Als. Lorr.*, 1892, 19, 82-84.

(2) *C. R. Ac. Sc.*, 1893, 117, 1096. *Bull. Soc. Chim.*, 1894, [3], 11, 150-152 ; 1895, 13, 917-926 ; *Thèse Pharm.*, Paris, 1895.

(3) Nous employons ce mot suivant l'usage et pour sa simplicité ; le terme exact serait : *non acide*, les produits « neutres », s'ils sont bien débarrassés de tout acide, peuvent, en effet, contenir des substances de caractère basique.

	Formule (1)	Eb.	F.	D.	α_D ; l = 1 dm	Dérivés
Terpène	$C^{10}H^{16}$	155-157°	—	0,8804	— 12°08	chlorhydrate crist. $\alpha_D = + 13\frac{1}{4}$
Camphène	»	158°	—	—	— 21°	chlorhydrate crist. $\alpha_D = + 10°$
Citrène	»	170-173°	—	—	gauche	—
Bornéol	$C^{10}H^{18}O$	213-214°	—	—	— 36° à — 36°40	—
Terpinéol	$C^{10}H^{18}O$	132-140°/50mm	—	—	— 24°44 à — 25°15	chlorhydrate
Carbure sesquiterp.	$C^{13}H^{24}$	160-163°/50mm	—	—	— 9°20	—
Alcool	$C^{13}H^{26}O$	190-195°/50mm	—	—	+ 2°50	benzoate chlorhydrate
Dialcool	$C^{10}H^{20}O^2$	—	132°	—	— 96°	—

(1) Les formules originales sont exprimées en notation équivalente.

L'étude de la partie acide de l'essence, après saponification, a donné à l'auteur les acides gras volatils déjà connus : formique, acétique, butyrique et isovalérique.

Presque tous les chercheurs ont remarqué sa couleur verdâtre ; les fractions neutres de l'essence saponifiée distillant vers 300° possèdent même le plus souvent une coloration bleu foncé.

FLÜCKIGER et KOPP (1), qui ont examiné ces fractions très bleues, leur ont attribué la formule $C^{23}H^{34}O^2$.

En 1891, WALISZEWSKI (2) découvre, dans la racine de valériane, deux alcaloïdes : la *chatinine*, soluble dans l'éther, et la *valérine*, insoluble dans le même solvant. Ce travail, qui commençait à tomber dans l'oubli, reçut une confirmation de la part de GORIS et VISCHNIAC (3), qui réussirent à isoler les deux alcaloïdes, dans la proportion globale de 0,10 g. par kg de racine fraîche, et à préparer un chlorhydrate (F. 115°) et un picrate (F. 97-98°) de chatinine ; la valérine fut obtenue en trop faible quantité pour que les auteurs puissent en faire l'étude.

Les diverses préparations de valériane possédant une action faible et inconstante, POUCHET et CHEVALIER (4) eurent l'idée de faire une étude pharmacologique du suc de racines fraîches, qui s'était montré plus actif que les préparations habituelles obtenues avec la plante sèche. POUCHET

(1) *Arch. d. Pharm.*, 1876, 209, 193-205.

(2) *Union pharm.*, 1891, 32, 109-110.

(3) *C. R. Ac. Sc.*, 1921, 172, 1059-1061.

(4) *Bull. gén. Thérap.*, 1904, 147, 139-146 ; *id.* 1905, 149, 25-27.

et ses élèves (1) furent alors amenés à effectuer surtout des recherches pharmacologiques sur le bornéol et ses esters.

Encouragé par les résultats obtenus auparavant avec son Maître CHEVALIER (2) reprend en 1907 l'étude chimique de la valériane. Il isole de la racine fraîche un *alcaloïde volatil*, à raison de 0,15 g. par kg de plante, et un *glucoside*, entrevu par HARLAY (3). Ces deux substances, surtout le glucoside, sont très altérables. Malheureusement, l'auteur n'indique pas leurs propriétés physico-chimiques ; il en fait seulement une étude pharmacodynamique.

Récemment, TCHITCHIBABINE et OPARINA (4) ont retiré des racines de valériane une base liquide incolore, de formule $C^{10}H^{13}N$ (0,05 g. par kg de substance sèche), de nature probablement pyridinique, dont ils ont préparé un picrate et un chloroplatinate.

On a signalé encore dans la valériane : du glucose (5, 6, 7), du saccharose (7, 3), de l'amidon (5, 8), de la cellulose (5), et divers autres produits (5) : graisses, résines solubles ou non dans l'éther de pétrole, tanins, albumines, etc...

La présence des diastases (ases) dans la racine de valériane, mérite une mention spéciale.

(1) PARANT (E.), *Thèse Univers. Paris (Médecine)*, 1905. — LEGRAS (M.) id., 1906.

(2) C. R. Ac. Sc., 1907, 144, 154-157. — *Bull. gén. Thérap.*, 1907, 153, 815-825.

(3) *Thèse Univers. Paris (Pharmacie)*, 1905.

(4) C. R. Ac. Sc., U. R. S. S., 1934, 1, 119-122 ; in *Chem. Abstr.*, 1934, 28, 2715.

(5) LINDENBERG, *Pharm. Z. f. Russ.*, 1886, 25, 523-529.

(6) SCHONBRODT, loc. cit.

(7) KROMMER, *Pharm. Centralh.*, 1908, 49, 397.

(8) TROMMSDORFF, *Trommsdorff's J. d. Pharm.*, 1809, 18, 3-27.

CARLES (1), trouvant une grande quantité de manganèse dans les cendres de la racine, suppose la présence d'une *oxydase* et réussit à confirmer cette hypothèse; en effet, il montre que la racine fraîche bleuit la teinture de gaïac, tandis que la racine chauffée à 100° ne donne pas cette réaction.

BROOKS (2) met en évidence la présence de la *lipase*, par hydrolyse du valérate d'éthyle mis en contact avec la poudre de racine de valériane.

Avant de terminer ce chapitre, nous pensons qu'il est utile, au point de vue de la chimie végétale comparée, d'énumérer rapidement les constituants chimiques de *Valeriana officinalis* L., var. *angustifolia* Miq. ou valériane du Japon, d'une part, et de *Valeriana Wallichii* D. C. ou valériane des Indes, d'autre part.

La *valériane du Japon*, appelée dans son pays d'origine « *Kesso Kanokoso* », fournit une quantité d'essence variant entre 5 et 8 % ; elle est donc plus riche que la valériane officinale. Les fractions volatiles passant à la distillation jusqu'à 155°, sont constituées par un mélange d'acides acétique (3), isovalérique (3), méthyléthylacétique (4) et d'aldéhyde valérique (3). Les fractions supérieures contiennent du pinène et du camphène (5) gauches et un dipen-

(1) *J. Pharm. Chim.*, 1900, [6], 12, 148-150.

(2) *J. Am. Chem. Soc.*, 1912, 34, 67-74.

(3) BERTRAM (J.) u. GILDEMEISTER (E.), *Arch. d. Pharm.*, 1890, 228, 483-492.

(4) SHIMOYAMA et HYRANO, *loc. cit.*

(5) BERTRAM (J.) u. WALBAUM (H.), *J. prakt. Chem.*, 1894, 49, 15-19.

tène ; vers 200° distille le bornéol gauche sous forme d'acétate et isovalérate de bornyle (1). Entre 200 et 220°, le distillat contient du terpinéol, après lequel passe un sesquiterpène, puis vers 280° et au-dessus, l'ester acétique d'un alcool particulier. Cet alcool, qui n'a jamais été retrouvé dans l'essence de valériane officinale, est l'*alcool kessylique* ou *kessylol*.

ASAHINA (2) et ses collaborateurs lui attribuent la formule $C^{15}H^{24}O^2$, au lieu de $C^{14}H^{24}O^2$, qui lui avait été antérieurement assignée par BERTRAM et GILDEMEISTER.

C'est un corps cristallisant dans le système rhomboédrique, facilement soluble dans les solvants organiques ; il fond à 85° et bout vers 155-156° sous 11 mm. Son pouvoir rotatoire est de $-44^{\circ},72$ (ASAHINA). L'alcool kessylique, chauffé vers 220-250° sur du palladium, donne un azulène, $C^{15}H^{18}$ (Eb._{7mm}: 153°, picrate F. 123°, styphnate F. 106°) et un carbure $C^{15}H^{22}$, le kessylène. Le kessazulène, isolé par ASAHINA et NAKANISHI (2) est identique au S-guajazulène de RUZICKA et HAAGEN SMIT (3), préparé à partir du guajène, par déshydrogénation au soufre.

La *valériane* des Indes a fait l'objet des recherches de

(1) BERTRAM (J.) u. GILDEMEISTER (E.), *Arch. d. Pharm.*, 1890, 228, 483-492.

(2) ASAHINA (Y.) et HONGO (G.), *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1924, 506, 227-238, in *Chem. Abstr.*, 1924, 18, 2510-2511.

ASAHINA (Y.) et NAKANISHI (S.), id., 1926, 536, 823-833, in *Chem. Abstr.*, 1927, 21, 2263 ; id., 1927, 544, 485-501, in *Chem. Abstr.*, 1927, 21, 3361 ; id., 1928, 48, 1-20, in *Chem. Abstr.*, 1928, 22, 1767.

(3) *Helv. Chim. Acta*, 1931, 14, 1104-1132.

K. BULLOCK (1). Cet auteur étudie, à côté de la véritable essence, préparée par entraînement à la vapeur d'eau, une essence obtenue par extraction à l'éther de pétrole. Dans les différents produits examinés, il a rencontré les corps suivants: un *carbure* (F. 67°), un *sesquiterpène*, un *alcool sesquiterpénique* en petite quantité; les acides: *acétique*, *isovalérique*, *arachidique*, *palmitique*, *stéarique*, *linoléique* et *linolénique*. Il ressort des études de BULLOCK, que la valériane des Indes ne contient pas de *bornéol*.

D'une façon générale, la composition chimique de l'essence fournie par ces espèces est analogue à celle de la valériane officinale, mais elle présente quelques différences qui constituent des caractéristiques pour chacune d'elles: présence d'*alcool kessylique* dans la valériane du Japon, absence de *bornéol* dans la valériane des Indes.

Comme on vient de l'exposer, la valériane officinale et surtout son essence, a fait l'objet de nombreuses recherches s'étendant sur plus d'un siècle, mais, à part l'étude d'OLIVIERO, aucun travail nettement systématique n'avait été élaboré.

(1) *Pharmac. J. and Pharm.*, 1924, 113, 109-113 ; 1925, 115, 122-125 ; 1926, 117, 152-157.

CHAPITRE II

LA MATIERE PREMIERE

Nous avons eu entre les mains, à l'origine de notre travail, une matière première unique constituée par un résidu industriel de la préparation de l'extrait de valériane, et qui est obtenue à partir de la plante par la série de traitements ci-dessous décrits.

Les rhizomes et racines frais de valériane, bien lavés à l'eau, sont stabilisés soit à l'alcool bouillant suivant la méthode de BOURQUELOT (1), soit par la vapeur d'eau, d'après le procédé PERROT et GORIS (2).

Tandis que dans le premier cas on prépare immédiatement une solution alcoolique, dans le second la plante, après avoir supporté le contact de la vapeur d'eau pendant un temps très court, est desséchée à l'étuve et conservée aussi longtemps qu'on le désire.

Les rhizomes et racines ainsi stabilisés subissent, au moment du besoin, l'extraction par l'alcool. Dans les deux cas, le premier stade de l'extraction consiste donc dans un traitement par l'alcool. Le liquide alcoolique est filtré, puis

(1) *J. Pharm. et Chim.*, 1896, [6], 4, 481-485 ; 1901, [6], 14, 481-487 ; 1906, [6], 23, 369-375.

(2) *Bull. Sc. Pharm.*, 1909, 16, 381-390 ; *Bull. Ac. Méd.*, [3], 62, 97-99.

éaporé; le résidu obtenu est lavé à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies et le solvant chassé.

Après ce traitement, on est en possession de deux produits complexes:

Le premier est un extrait de valériane débarrassé des substances solubles dans l'éther. Il trouve d'importantes applications dans l'industrie pharmaceutique.

Le second, constitué par un mélange de substances solubles dans l'éther, est un résidu de la fabrication de l'extrait. C'est ce résidu, appelé « *résidu éthéré de lavage* », qui a constitué la matière première unique de nos recherches. Les traitements exposés ici ne pouvant être réalisés avec les moyens du laboratoire sur des quantités importantes de plante, nous avons toujours opéré sur des « *résidus éthérés de lavage* » reçus, soit de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (1), soit de l'Industrie (1).

Le « *résidu éthéré de lavage* » est un mélange hétérogène formé d'un liquide constituant la partie la plus importante, et d'un solide dont nous n'avons pas entrepris l'étude.

1° *Traitement. Sous-produits.* — Ce liquide à franche réaction acide au tournesol, à odeur très forte d'acide valérique, a été neutralisé par une solution de carbonate de sodium à 25 %.

Les produits neutres ont été extraits à l'éther; les solutions éthérées réunies, lavées avec une solution saturée de

(1) Nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements : à Mlle J. FOURMONT, chef de laboratoire à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, qui nous a donné des renseignements précieux, et à la Maison BOULANGER-DAUSSE, qui nous a fourni gracieusement la matière première de ce travail.

chlorure de sodium, furent ensuite desséchées sur du sulfate de sodium sec. L'évaporation du solvant a laissé un résidu que nous appellerons arbitrairement « *essence concrète* » de valériane (1).

Les sels sodiques, ainsi débarrassés des produits neutres, sont décomposés par une solution à 50 % d'acide chlorhydrique : les acides mis en liberté ont été extraits à l'éther. Les solutions éthérées, traitées de la même manière que dans le cas de « *l'essence concrète* », conduisent, après le départ du solvant, à un produit complexe que nous nommerons « *mélange des acides initiaux* ». Nous devons signaler qu'au moment de la décomposition des sels sodiques, il se forme à la surface du liquide une substance d'apparence résineuse (2), qui retient une quantité notable d'acides. Ces acides ont été extraits de deux manières :

— soit en convertissant la substance résineuse en une pâte par trituration avec du sable de Fontainebleau et l'extrayant ensuite dans un percolateur avec de l'éther ;

— soit en introduisant la résine dans un grand flacon avec de l'éther, qu'on renouvelle jusqu'à ce que l'épuisement soit total. Les acides obtenus par l'une ou l'autre de ces deux méthodes sont réunis aux acides primitifs, provenant de l'extraction du liquide débarrassé de la résine formée.

La filiation qui existe entre les produits obtenus à la suite de ces traitements peut être ainsi schématisée :

(1) On sait que dans l'industrie des plantes à parfum, on donne le nom d'*essence concrète*, au produit provenant de l'épuisement d'une plante ou organe de plante par un solvant volatil et évaporation ultérieure de ce solvant.

(2) Cette substance résineuse contient une grande quantité de cuivre, provenant de l'attaque des vases dans lesquels les traitements industriels ont été réalisés.

Racines et rhizomes frais de valériane
stabilisés à l'alcool bouillant ou à la vapeur d'eau
(dans ce dernier cas, on reprend par l'alcool) ;
l'alcool évaporé laisse :



Extrait brut alcoolique
lequel, épuisé par l'éther, donne :



Extrait de valériane
dégraissé



« *Résidu éthéré de lavage* »
alcalinisé par une solution de CO_3Na^2 ; les sels sodiques
sont épuisés à l'éther, lequel, évaporé, donne :



« L'ESSENCE CONCRÈTE »



Sels sodiques
décomposés par ClH ; les acides
épuisés par l'éther fournissent :



« MÉLANGE DES ACIDES INITIAUX »

résine contenant des
acides extraits par
l'éther

2° *Résidu éthéré de lavage*. — Ce résidu se présente sous la forme d'un liquide sirupeux, de couleur brun-noir, à odeur très forte d'acide valérique. Le tableau suivant relate quelques propriétés de certains échantillons que nous avons préparés :

N° d'ordre	I. A. (1)	I. E. (1)	I. S. (1)	D (1)
I	178,0	89,8	267,8	D ¹⁹ ₀ : 0,8747
II	258,1	193,1	361,2	D ¹⁹ ₀ : 1,0035
III	227,5	87,2	314,7	D ¹⁸ ₀ : 0,9853
IV	235,8	129,0	364,3	D ¹⁸ ₀ : 1,0593
V	274,0	124,3	398,3	—

Comme on peut le constater, les différentes constantes physico-chimiques de ce mélange complexe subissent des variations suivant le lot de plante traité.

Le rapport quantitatif entre ce « *résidu éthéré de lavage* » et la plante dont il dérive a pu être établi par deux traitements effectués à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris. Ils ont donné des rendements respectivement égaux de 0,88 et 0,27 % de racines fraîches.

Cette matière première a fourni, à la suite des traitements précédemment décrits, « *l'essence concrète* » et « *le mélange des acides initiaux* ».

Le tableau suivant donne approximativement les rapports

(1) I. A. : indice d'acidité ; I. E. : indice d'esterification ; I. S. : indice de saponification ; D : densité.

quantitatifs de ces deux produits, obtenus au cours de diverses opérations.

Résidu éthéré de lavage	« Essence concrète »		« Mélange des acides initiaux »	
en gr.	en gr.	en %	en gr.	en %
100.....	—	—	50	50
1330.....	—	—	660	49,6
6285.....	445	7,0	1085	17,2
7180.....	706	9,8	1938	27,1
3739.....	640	17,1	1443	38,6
796.....	253	31,7	—	—
2205.....	466	21,1	1065	48,4

3° « *Essence concrète* ». Ce produit se présente sous la forme d'une masse brune visqueuse, coulant difficilement (cependant nous avons obtenu quelques échantillons ayant la consistance d'un liquide huileux). Entièrement soluble dans l'alcool à 96° et l'éther ordinaire, soluble dans l'alcool à 70°, ce mélange primitivement neutre devient acide avec le temps.

4° « *Mélange des acides initiaux* ». C'est un produit très acide, à odeur très forte d'acide valérique. Assez fluide, d'une couleur brun-noir, il possède les constantes physico-chimiques suivantes :

N° d'ordre	I. A.	I. E.	I. S.	D.
I	332,7	103,4	436,1	D ¹⁸ ₀ : 1,1070
II	260,0	163,2	423,2	D ¹⁹ ₀ : 0,9757
III	314,0	93,0	407,0	—

Peu de temps après son obtention, souvent même dans la nuit, il laisse déposer de très petits cristaux, dont la quantité va en augmentant; ces cristaux isolés, essorés sur plaque poreuse, purifiés par cristallisation, d'abord dans l'alcool méthylique, puis dans l'acétone à 30 %, fondent vers 229° (bloc). L'étude de cet acide sera faite dans le chapitre IV.

CHAPITRE III

« ESSENCE CONCRETE » DE VALERIANE

La saponification alcaline de ce produit neutre a conduit à l'obtention d'une *fraction neutre* et d'une *fraction acide*. L'étude des deux nouveaux produits résultant de cette opération fait l'objet de ce chapitre. Voici l'exemple d'une des nombreuses opérations que nous avons réalisées.

200 g. « d'essence concrète » ont été chauffés pendant 6 heures (1) avec un excès de potasse alcoolique (2) à 16 %. L'opération terminée, on dilue dans un assez grand volume d'eau et on épuise à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies, lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée, desséchées sur du sulfate de sodium sec. Après l'évaporation du solvant, le résidu obtenu constitue la partie neutre de « l'essence concrète ».

Les sels potassiques sont décomposés par une solution chlorhydrique à 50 % (3) ; les acides mis en liberté sont

(1) La durée de la saponification à chaud ne doit pas dépasser six heures ; l'expérience a montré qu'un chauffage prolongé, s'il ne paraît pas modifier la partie neutre, altère par contre profondément la partie acide et la rend inapte à la distillation.

(2) Deux ou trois fois la quantité calculée, en supposant la présence exclusive de valérate de bornyle.

(3) On perçoit à ce moment une nette odeur d'acide valérique et une faible odeur vanillée.

extraits à l'éther. Les solutions éthérées, réunies, lavées et desséchées, laissent, après le départ du solvant, un résidu acide dont l'étude sera faite ultérieurement.

Au moment de la décomposition des sels potassiques, une « résine » acide, insoluble dans l'éther, est mise en liberté; son étude n'a pas été entreprise.

En résumé, les 200 g. « d'essence concrète » ont donné naissance, après saponification, aux produits suivants :

105 g. de produits neutres		soit 52,5 %
64 g. de produits acides		» 32,0 %
20 g. de « résine » acide		» 10,0 %

I. — PARTIE NEUTRE

A. *Pyrryl- α -méthylcétone* (1). — La partie neutre résultant de la saponification précédente se présente sous la forme d'un liquide brun à odeur agréable; 89 g. de produit neutre ont été soumis à un premier fractionnement par distillation, d'abord dans le vide de la trompe à eau jusqu'à 150°, ensuite, pour éviter les altérations, dans le vide fourni par une pompe à huile:

	en gr.	en %
Eb. _{18 mm} : 70 - 150°	 5,9	6,6
Eb. _{0,9 mm} : 130 - 165°	 41,8	46,9
» 165 - 180°	 17,5	19,7
Résidu	 22,5	25,3

La première fraction (2) (Eb._{18 mm}: 70-150°), d'odeur

(1) CIONGA (Em.), C. R. Ac. Sc., 1935, 200, 780-782.

(2) Les fractions supérieures (à point d'ébullition élevé), seront étudiées ultérieurement dans ce même chapitre.

agréable, à peine colorée en jaune au moment de la distillation, brunit rapidement avec le temps; rectifiée, elle donne les fractions suivantes:

	en gr	en %
Eb. _{18mm} : 73-93°	0,7	11,8
» 93-110°	1,3	22,0
» 110-119-121° ...	0,8	13,5
» 121-145°	0,8	13,5
» Résidu	0,9	15,2

Les deux premières fractions (Eb._{18mm}: 73-93° et 93-110°) très odorantes, ont laissé déposer des cristaux après séjour d'une nuit à la glacière; ces cristaux (300 mg.) ont été lavés sur une plaque poreuse avec quelques gouttes d'éther de pétrole. A la suite de plusieurs recristallisations dans ce solvant, le point de fusion se stabilise à 90° (tube).

Par traitement analogue de divers autres lots d'essence, on a pu isoler encore 600 mg. de substance, soit au total environ 900 mg. Son identification a été entreprise. Ce corps organique contient de l'azote.

Analyse. — Subst., 2,545 mg.; CO₂, 6,134 mg., H₂O, 1,470 mg., C%, 65,74, H%, 6,49; *dosage de l'azote*, subst., 1,098 mg.; V = 0^{cc}, 128 à 21°; P = 729^{mm}; N% = 12,98. Calculé %, pour C⁶H⁷ON : C, 66,02 ; H, 6,46 ; N, 12,83.

Une solution aqueuse de la substance réagit nettement avec les réactifs du groupe carbonyle (phénylhydrazine, 2-4-dinitrophénylhydrazine). Les réactions aldéhydiques étant négatives, il était raisonnable de penser que nous étions

en présence d'un corps cétonique. En effet, nous avons pu identifier ce corps avec la *pyrry- α -méthylcétone*.

1° *Oxime*. — Dans une fiole conique d'un volume d'environ 5 cmc., surmontée d'un réfrigérant à air, on fait bouillir pendant 4 heures une solution de 50 mg. de substance pure dans 2 cmc. d'alcool méthylique pur exempt d'acétone, avec 150 mg. de chlorhydrate d'hydroxylamine (5 mol.) et 230 mg. de carbonate neutre de sodium sec (5 mol.). Au bout de ce temps, l'alcool est évaporé et le magma cristallin formé est épuisé à différentes reprises avec de l'éther. Les liquides étherés réunis, formant environ 20 cmc., sont lavés à l'eau distillée, desséchés sur du sulfate de sodium sec et filtrés; après le départ du solvant, il reste au fond du vase quelques gouttes d'une huile à peine colorée en jaune, qui se prend en masse par refroidissement (45 mg., R^t 81 %).

Examinée au microscope, l'oxime obtenue se présente sous la forme de fines aiguilles blanches. Les cristaux, essorés sur la plaque poreuse, lavés ensuite avec deux ou trois gouttes d'éther de pétrole, fondent à 140-141° (bloc). Après deux cristallisations dans l'alcool méthylique, le point de fusion se stabilise à 144-145°.

2° *Phénylhydrazone*. — A une solution aqueuse de 50 mg. environ de substance dans 3 cmc. d'eau distillée tiède, nous avons ajouté 3 cmc. d'une solution d'acétate de phénylhydrazine (1); il se produit un trouble et, quelques instants après, un précipité; en même temps, la solution se

(1) Ce réactif a été préparé suivant la formule indiquée par G. BERTRAND et P. THOMAS, dans le *Guide pour les manipulations de chimie biologique*, 1910, p. 54.

colore fortement en rouge. Le précipité formé est isolé sur un filtre, lavé avec 5 à 6 cmc. d'eau distillée et ensuite dissous dans l'alcool à 95°; par évaporation lente, la solution alcoolique laisse déposer une substance colorée en rouge brun, que l'on purifie encore une fois par recristallisation dans l'alcool à 70°. On obtient une masse brune, assez altérable, fondant à 143-144° (bloc).

3° *Dérivé furacrylique.* — Des dérivés furacryliques ont été préparés par FINZI et VECCHI (1), en faisant réagir le furfural ou aldéhyde furanique sur un certain nombre de cétones de cette série. Avec la pyrrol- α -méthylcétone, la réaction est la suivante :



Ces composés furacryliques sont analogues aux dérivés cinnamylés, préparés par DENNSTEDT (2) et KNORR (3) en condensant les dérivés méthylés du pyrrol avec l'aldéhyde benzoïque. Chez ces derniers, la réaction s'accomplit avec la même facilité pour les dérivés du pyrrol substitués en α ou β : le furfural, au contraire, se combine de préférence avec les dérivés substitués en α . Il était donc important de savoir si la combinaison furacrylique se faisait sans difficulté.

50 mg. de substance dissous dans 0,5 cmc. d'alcool à 96° furent mis en présence dans un petit flacon, dont la capacité ne dépassait pas 5 cmc., avec 0,5 cmc. d'aldéhyde

(1) *Gazz. chim. it.*, 1917, 47, 10-19.

(2) *Ber. d. chem. Gesell.*, 1889, 22, 1924-1929.

(3) *Id.*, 1902, 35, 2998-3008.

furanique récemment distillé (Eb._{760mm}: 159°) et avec 0,15 cmc. NaOH à 30 % environ. Le mélange est placé pendant cinq minutes, sur un bain-marie bouillant. La solution, devenue rouge au moment de l'addition de la soude, se prend en une masse cristalline ; les cristaux isolés, lavés avec deux ou trois gouttes d'alcool à 25°, sont purifiés par recristallisation dans l'alcool méthylique. A la deuxième cristallisation, le produit obtenu fond à 134-135° (bloc) : le point de fusion n'est pas modifié par d'autres recristallisations. Ce dérivé se présente sous la forme d'aiguilles fines, brillantes, colorées en jaune.

Le tableau suivant permet de comparer les points de fusion du produit de synthèse, du produit naturel et de leurs dérivés :

	Produit de synthèse	Produit naturel
Pyrryl- α -méthylcétone.	90°	90°
Oxime.....	145-146° (1)	144-145° *
Phénylhydrazone.....	146° (2)	143-144° *
Dérivé furacrylique....	134-135°	134-135° *

L'analogie des deux produits est indiscutable.

4° *Pyrryl- α -méthylcétone de synthèse.* — Nous avons

(1) in FISCHER (H.) et ORTH (H.), Die Chemie des Pyrrols, Leipzig, 1934, 1, 183-184.

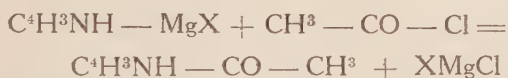
(2) ODDO (B.), Gazz. Chim. it., 1910, 40, 353-367. Ber. d. chem. Gesell., 1910, 43, 1012-1021.

(*) Les points de fusion ont été pris au bloc de Maquenne.

tenu à préparer synthétiquement la pyrrol- α -méthylcétone, pour la comparer directement au produit naturel.

Cette cétone a été obtenue pour la première fois par SCHIFF (1) en acétylant le pyrrol par l'anhydride acétique à la température d'ébullition du mélange. Dans la formule que l'auteur attribue au dérivé formé, le groupe *acétyle* est lié à l'azote. Ce n'est qu'en 1883 que CIAMICIAN et DENNSTEDT (2) démontrent sa véritable constitution.

Nous n'avons pas employé, pour la préparation de la pyrrol- α -méthylcétone, une méthode d'acétylation directe ; nous avons fait usage des composés organo-magnésiens, suivant la technique d'ODDO (3) : on fait réagir le chlorure d'acétyle sur l'halogénure de pyrrolmagnésium. Il se forme une combinaison d'addition que l'on décompose avec de la glace pilée :



En opérant sur 13,4 g. de pyrrol (1/5 mol.) nous avons obtenu 5,5 g. de pyrrol- α -méthylcétone (rendement : environ 25 % de la théorie).

La pyrrol- α -méthylcétone forme de belles aiguilles blanches, assez solubles dans l'eau bouillante, très peu solubles dans l'eau froide ; au contraire, les solvants organiques la dissolvent avec facilité. Ces cristaux sont, en outre, sublimes à une température relativement basse (60-70°) et fondent à 90° (tube).

(1) *Ber. d. chem. Gesell.*, 1877, 10, 1560-1503.

(2) *Gazz. Chim. it.*, 1883, 13, 455-465.

(3) *Loc. cit.*

La fonction carbonyle est facilement mise en évidence par les réactifs appropriés.

Le corps retiré de la valériane s'est montré parfaitement identique avec la pyrrol- α -méthylcétone de synthèse ; le mélange des deux substances n'a pas présenté de dépression du point de fusion.

5° *Dosage de la pyrrol- α -méthylcétone (1).* — Avec M.-M. JANOT, nous avons établi une méthode de dosage de la pyrrol- α -méthylcétone.

Parmi les réactifs du groupe carbonyle, la 2-4-dinitrophényldrazine est un des plus sensibles. Employée pour la première fois simultanément par PURGOTTI (2) et par CURTIUS et DEDICHEN (3), plus tard par ALLEN (4) comme réactif des fonctions aldéhyde et cétone, la 2,4-dinitrophénylhydrazine a trouvé au cours de ces dernières années de nombreuses applications dans le domaine de la chimie analytique. Des auteurs comme FERNANDEZ (5) et ses collaborateurs, obtiennent de très bons résultats pour le dosage du camphre (6 et 7), de la menthone, de la pulégone, du citral, du furfural et de la santonine (8).

(1) *Bull. Sc. Pharm.*, 1935, 42, 349-351.

(2) *Gazz. Chim. it.*, 1894, 24, 554-584.

(3) *J. prakt. Chem.*, 1894, 50, 241-274.

(4) *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 2955-2959.

(5) FERNANDEZ (O.), SOCIAS (L.) et TORRÈS (C.), *Anales Soc. española Fis. Quim.*, 1932, 30, 37-49.

(6) HAMPSHIRE (C. H.) et PAGE (G. R.), *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1934, 7, 558-564.

(7) JANOT (M.-M.) et MOUTON (M.), *J. Pharm. Chim.*, 1936, [8], 23, 547-549.

(8) FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.), *J. Pharm. Chim.*, 1932, [8], 61, 49-55.

Nous avons utilisé la formule préconisée par FERNANDEZ et SOCIAS pour le dosage de la santonine, c'est-à-dire une solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans l'acide sulfurique dilué, dans les proportions suivantes :

2,4-dinitrophénylhydrazine	1 g.
Eau distillée	90 cmc.
Acide sulfurique concentré	10 cmc.

On fait bouillir et on filtre.

Il est important, pour la bonne conservation du réactif, d'employer de l'eau fraîchement distillée. La pyrrol- α -méthylcétone en solution aqueuse ou alcoolique réagit avec la solution sulfurique de la 2,4-dinitrophénylhydrazine, en donnant une 2,4-dinitrophénylhydrazone rouge, de formule : $C^{12}H^{11}O^4N^5$.

Analyse. — Subst., 3,024 mg. ; V = 0,620 cmc. à 24°. P. = 758,5 mm. ; N%, 23,52. Calculé pour $C^{12}H^{11}O^4N^5$: N%, 24,23.

Cette hydrazone recristallisée de l'alcool bouillant se présente sous forme d'aiguilles rouge-brun, relativement peu solubles dans les solvants organiques usuels, insolubles dans l'eau. Elle se décompose sans fondre, vers 300°.

Nous avons utilisé, pour nos essais, une solution de pyrrol- α -méthylcétone synthétique à 0,504 g. % dans l'eau distillée. Les expériences ont porté sur des quantités de l'ordre du milligramme ou du centigramme. En microdosage, on a effectué la précipitation de la 2,4-dinitrophénylhydrazone dans le filtre à plaque poreuse (1) qui sert en même temps à

(1) Nous avons employé des petits filtres à plaque poreuse « SCHOTT et GEN, Iéna », N^{os} 2, 3 et 4, de 11 mm. de diamètre, de 30 mm. de hauteur ; d'une contenance de 3 cmc. environ.

recueillir le précipité formé. La technique est la suivante : dans un petit filtre à plaque poreuse préalablement taré, on introduit 1,5 cm. de réactif, on laisse s'écouler deux à trois gouttes pour avoir une imbibition complète de la plaque, on bouche la douille du filtre au moyen d'un tube en caoutchouc, dont l'autre extrémité est obstruée par un agitateur en verre; on ajoute alors, au moyen d'une pipette de précision, 0,20 cmc. de la solution à 0,504 g. pour 100, ce qui correspond à 1,008 mg. de pyrrol- α -méthylcétone. On laisse au repos pendant quatre heures. Pendant ce temps, au fur et à mesure que la combinaison se forme, on agite deux ou trois fois le contenu du filtre avec précaution. La réaction finie, on enlève le tube de caoutchouc et on filtre au moyen du vide de la trompe à eau. Le filtrat ne doit pas se troubler si l'opération a été bien conduite. On lave avec 10 cmc. d'eau distillée ajoutés goutte à goutte. Le filtre à plaque poreuse est placé dans une étuve à 110°, pendant une heure, puis dans un dessiccateur à vide, renfermant de l'acide sulfurique, pendant vingt minutes et finalement à côté de la balance pendant vingt minutes. Ensuite, on effectue la pesée.

Dans le cas où le dosage était exécuté sur des quantités de l'ordre du centigramme, on a suivi les données classiques de la macroanalyse: dans un vase à précipité, dont la contenance est de 10 cmc. environ, on ajoute 2 cmc. exactement mesurés de la solution aqueuse de pyrrol- α -méthylcétone à 0,504 g. %, puis un excès de réactif (6 cmc.). Le temps de précipitation est le même que dans le cas du microdosage. On entraîne le précipité sur un filtre à plaque poreuse préalablement taré et on lave avec 25 cmc. d'eau distillée. On continue comme il a été exposé plus haut.

Les résultats obtenus se trouvent résumés dans le tableau suivant :

PYRRYL-2-MÉTHYL-CÉTONE en solution aqueuse à 0,504 g		2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONE de la pyrryl-2-méthylcétone		ERREUR pour 100
Nombre de cent. cubes employés	Quantité correspon- dante en milligram.	Théorie	Trouvé (1) en milli- grammes	
0,20	1,008	2,67	2,66	- 0,37
"	"	"	2,71	+ 1,43
"	"	"	2,67	0
"	"	"	2,68	+ 0,37
"	"	"	2,70	+ 1,11
"	"	"	2,69	+ 0,75
"	"	"	2,74	+ 2,62
"	"	"	2,72	+ 1,87
"	"	"	2,62	- 1,87
2,00	10,08	26,70	26,87	- 0,63
"	"	"	26,75	- 0,19
"	"	"	26,83	- 0,49

Conclusion. — La pyrryl-2-méthylcétone en solution dans l'eau peut être dosée à l'état de 2,4-dinitrophénylhydrazone avec une précision satisfaisante, en opérant sur des quantités de l'ordre du milligramme ou du centigramme.

(1) La microbalance permet d'apprécier le centième de milligramme.

6° *Propriétés pharmacodynamiques de la pyrrol- α -méthylcétone.* — RABBENO a publié de remarquables études pharmacodynamiques sur le pyrrol et des cétones pyrroliques de formule générale $C^4H^3NH-CO-R$ ($R = CH^3, C^2H^5, C^4H^9, C^6H^5$). Nous empruntons à ses travaux les conclusions suivantes concernant la pyrrol- α -méthylcétone :

1. La pyrrol- α -méthylcétone, en solution dans le liquide de RINGER, injectée dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille, provoque la suppression de l'excitabilité motrice spontanée et réflexe avec résolution musculaire. Sa toxicité ressort du tableau suivant [RABBENO] (1) :

	Mol. gr. p. 100 gr. d'animal
Dose minima active	0,000092
Dose minima qui abolit les mouvements spontanés	0,000229
Dose minima qui abolit les réflexes cutanés	0,000275
Dose minima qui abolit tous les réflexes	0,000596
Dose minima léthale en 24 heures	0,000735
Dose minima léthale en 15 minutes	0,002060

2. Le siège de cette action toxique se trouve dans le système nerveux central (1 et 2).

3. Sur le cœur de grenouille (1 et 3), irrigué avec une

(1) *Boll. della Soc. Med. Chirur., Pavia*, 1927, p. 349-367.
Arch. Internat. de Pharmacodyn. et Thérap., 1929, 35, 377-423.

(2) *Id.*, 1929, 36, 172-204.

(3) *Archivio di Farmac. speriment. e Scienze affini*, 1929, 48, 1-17.

solution de pyrrol- α -méthylcétone dans le liquide de Ringer: à faible dose (0,00092-0,00131 mol. gr. par litre et par 100 gr. d'animal), on constate une légère augmentation des battements du cœur, à doses croissantes, cette activité du cœur diminue et avec une dose convenable (0,0367-0,917 mol. gr. par litre et par 100 gr. d'animal) on peut même obtenir l'arrêt du cœur en diastole. Cette action est reversible: le cœur peut reprendre son état normal si, après action du produit, on l'irrigue avec le liquide de RINGER.

4. Chez le lapin, introduite par voie gastrique, la pyrrol- α -méthylcétone possède une action antithermique (1) et antipyrétique (1), et même à dose supérieure une action narcotique (par kg. d'animal: dose antithermique 0,001 mol. gr.; dose narcotique 0,002 mol. gr.).

5. La pyrrol- α -méthylcétone est un anesthésique local (2); son pouvoir anesthésique (3) est inférieur à celui de la cocaïne (25 fois plus faible).

Après cette lecture, nous avons été frappé de l'analogie entre les propriétés pharmacologiques de la pyrrol- α -méthylcétone décrites par RABBENO et celles qui furent attribuées par CHEVALIER à son « alcaloïde volatil ». Quelques-unes de ces propriétés pourraient d'ailleurs expliquer, dans une certaine mesure, l'activité de la plante et de ses préparations.

(1) *Arch. Internat. de Pharmacodyn. et Thérap.*, 1930, 36, 387-424.

(2) *Id.*, 1930, 39, 19-36.

(3) Nous avons pu constater cette action anesthésique en mettant un petit cristal de produit sur la langue.

Les propriétés pharmacologiques que CHEVALIER (1) assigne à son « alcaloïde volatil » sont les suivantes :

a) *Sur la grenouille :*

- 1) à faible dose: somnolence, l'animal devient inerte,
- 2) à forte dose: parésie, suivie de paralysie vraie.

Sur le cœur de grenouille :

- 1) à faible dose: activité du cœur accélérée;
- 2) à forte dose: ralentissement des battements cardiaques.

b) *Sur le chien normal :*

1) par voie hypodermique ou gastrique: tendance au sommeil;

2) par voie intrapéritonéale, à la dose de 1 à 20 mg. par kg.: chute brusque de l'animal, arrêt du cœur et de la respiration, puis l'animal se remet peu à peu, tout en restant somnolent un certain temps.

c) *Sur le chien chloralosé:*

à la dose de 10 mg. par kg. d'animal, en injection intraveineuse on constate le ralentissement des battements du cœur; à forte dose, arrêt du cœur.

A côté de ces propriétés, CHEVALIER attribue à son produit une *action anesthésique locale* nette, mais inférieure à celle de la cocaïne.

Nous regrettons de ne pouvoir établir d'une façon plus nette l'identité des propriétés pharmacodynamiques des deux corps: pyrryl- α -méthylcétone et alcaloïde volatil de CHEVALIER; le nombre des expériences effectuées dans des con-

(1) *Bull. gén. de Thérap.*, 1907, 153, 15-825.

ditions comparables avec ces deux produits est trop restreint, en particulier en ce qui concerne les homéothermes (1).

B. *Azulène*. — Après les premières fractions nous ayant permis d'isoler la pyrrol- α méthylcétone, les fractions à point d'ébullition plus élevé présentent des colorations allant du jaune, jaune-vert au bleu intense.

Jusqu'à présent, dans les nombreux cas où on a examiné des essences végétales présentant une coloration plus ou moins bleue, on a pu montrer que cette coloration était due à la présence de carbures, de formule brute $C^{15}H^{18}$, qu'on a groupé sous le nom d'*azulènes*.

ASAHINA et NAKANISHI (2) ont montré que l'alcool kessylique $C^{17}H^{24}O^2$, retiré de la valériane du Japon, chauffé vers 220-250° sur du palladium, donne, à côté du kessylène $C^{15}H^{22}$, un azulène. Ce *kessazulène* est, suivant RUZICKA et HAAGEN SMIT (3), identique au *S-guajazulène* préparé par ces derniers auteurs.

Nous étions fondé à penser que la coloration bleu foncé de certaines fractions neutres de « l'essence concrète » de valériane était due à la présence d'un azulène. Effectivement, même les fractions les moins colorées fournissent, d'une façon intense, la réaction des essences azulénogènes de S. et H. SABETAY (4).

(1) Une récente étude de GILMAN, ROWE et DICKEY (*Rec. Tr. Chim. P. B.*, 1933, 52, 395-398) attribuée à la pyrrol- α -méthylcétone, en solution huileuse et par voie intrapéritonéale, un pouvoir hypnotique assez faible à la dose de 500 mg., par kg. de souris. D'autre part, la même substance n'a pas d'action narcotique et toxique à la dose de 1 g. pour un chien de 25 kg.

(2), (3) *Loc. cit.* (voir Ch. I).

(4) Coloration bleu intense en présence d'une solution à 5-10 % de brome dans le chloroforme ; *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 199, 313-316.

Essai d'isolement de l'azulène. — Nos recherches ont porté sur la partie neutre de « l'essence concrète » saponifiée. La méthode employée a consisté à effectuer sur les fractions à point d'ébullition élevé, d'abord une *déshydratation*, puis une *déshydrogénation*. Trois essais ont été tentés.

EXPÉRIENCE I

a) *Déshydratation.* — Cette opération a été réalisée au moyen de l'acide naphthalène- β -monosulfonique (1), qui possède la propriété de provoquer la déshydratation catalytique des alcools. Nous avons employé des fractions dont le point d'ébullition sous 0,5 mm. de pression, était supérieur à 120°.

200 g. de produit, provenant de 414 g. « d'essence concrète », sont mis dans un ballon et fractionnés dans le vide comme suit :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{0,8 mm} : 40-123°	16	8,0
» 123-162°	57	28,5
» 162-203°	12	21,0
Résidu	82	41,0

La fraction Eb._{0,8 mm} : 40-123° ayant été réservée pour l'isolement de la pyrrol- α -méthylcétone, la fraction suivante, Eb._{0,8 mm} : 123-162°, visqueuse, légèrement teintée de vert, a été déshydratée de la manière suivante : dans un ballon à distillation, on met 1,7 g. (env. 3 %) d'acide naphthalène-

(1) JANOT (M.-M.), *Ann. de Chimie*, 1932, [10], 17, 5-217.

β -monosulfonique qu'on chauffe dans le vide à son point de fusion. Après refroidissement, on ajoute 54 g. de la substance à déshydrater et on chauffe progressivement au bain d'huile. En même temps, on fait passer un courant de CO^2 pendant toute l'opération, qui dure environ 30 minutes. Vers 130° , la déshydratation commence, des gouttelettes d'eau se condensent sur le col du ballon; à $148-152^\circ$, la réaction est très active: l'eau formée distille et entraîne en même temps une huile légèrement colorée en vert, rappelant l'odeur du cinéol. On arrête l'opération vers 184° , température à laquelle l'eau cesse de distiller. On recueille ainsi :

Huile légèrement verte entraînée par l'eau	1,8 g.
Eau ayant distillé	5,3 g.

L'huile verte entraînée est réunie au contenu du ballon, qui possède une couleur vert-noir; on reprend par l'éther plusieurs fois. Les solutions éthérées réunies sont lavées avec une solution de carbonate neutre de sodium à 25 %, puis avec de l'eau distillée, jusqu'à neutralité. Après agitation avec du sulfate de sodium sec, le solvant est évaporé et le résidu (45 g.) fractionné par distillation :

	en gr.	en %
Eb. _{14 mm} : $90-120^\circ$	3,4	7,5
Eb. _{0,85 mm} : $89-114-128^\circ$..	17,1	38
» $128-195^\circ$	7,4	16,4
» $195-205^\circ$	2,0	4,4
Résidu	14,5	33,3

— fraction Eb._{14 mm} : $90-120^\circ$: liquide volatil à légère odeur de de cinéol et à reflets bleus. $D_0^{20} = 0,9288$; $[\alpha]_D^{20} = + 56,67$ alcool absolu) ;

— fraction Eb._{0,85mm} : 89-114-128° la plus importante au point de vue quantitatif, couleur bleue, peu odorante. $D_0^{20} = 0,9391$; $[\alpha]_D^{20} = + 74^{\circ}21$ (alcool).

— fraction Eb._{0,85mm} : 128-195°, fortement colorée en bleu est dépourvue d'odeur spéciale $D_0^{20} = 0,9945$; α : illisible.

— fraction Eb._{0,85mm} : 195-205°, d'un bleu vert, possède une grande viscosité.

b) *Déshydrogénation*. — Actuellement on prépare l'azulène par déshydrogénation, au soufre ou au sélénium, des sesquiterpènes de formule $C^{15}H^{24}$; avec le soufre, l'équation représentant la réaction est la suivante :



Cette opération s'effectue par un chauffage à une température supérieure à 180°, pendant une durée variable avec la température.

Les rendements habituels en azulène sont très faibles, ils dépassent rarement le chiffre de 5 %. Exceptionnellement, RUZICKA et RUDOLPH (1) ont obtenu, à partir du gua-jène $C^{15}H^{24}$, un S-guajazulène dans la proportion remarquable de 20 %.

Nous avons employé la méthode de déshydrogénation au soufre dans le vide, utilisée par MELVILLE (2), au cours de ses recherches sur l'azulène.

Avec le tiers de la quantité théorique de soufre, les ren-

(1) *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 118-140.

(2) *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 2462-2465. Id., 1933, 55, 3288-3292.

dements indiqués par l'auteur sont d'environ 5 %. La supériorité de cette méthode réside dans sa rapidité, permettant d'éviter la formation notable de produits d'altération; en effet, il suffit ainsi de maintenir pendant 75 minutes le mélange de la substance à déshydrogéner avec le soufre, qui s'y dissout à l'ébullition, en réglant le vide de manière à éviter la distillation des produits de la réaction.

Au bout de ce temps, on distille et sur le distillat on extrait l'azulène formé.

La fraction la plus importante, Eb._{0,85mm}: 89-128° (17 g.), est déshydrogénée comme il vient d'être dit. Ce liquide redistillé, Eb._{0,85mm}: 90-130°, a été dissous dans l'éther de pétrole et la solution agitée avec 10 cmc. d'acide sulfurique à 63 %. La couche acide devient rouge, tandis que la solution pétrolique garde une légère coloration verte. On décante cette dernière, on lave la combinaison rouge du produit bleu et d'acide sulfurique avec de l'éther de pétrole et on décompose cette combinaison avec de l'eau distillée : le produit bleu formé est repris par l'éther ordinaire, la solution étherée lavée à neutralité avec de l'eau distillée et le solvant est évaporé; le résidu bleu pèse moins de 0,10 g.

EXPÉRIENCE II

Ayant eu à notre disposition 95 g. d'une fraction (Eb._{0,8mm}: 148-200°), neutre « d'essence concrète » de valériane, nous l'avons traitée comme dans l'expérience I.

a) *Déshydratation*. — La déshydratation se déclenche vers 160° et devient très active entre 180 et 200°. On l'arrête vers 216°.

Huile verte entraînée par l'eau	2,8 g.
Eau ayant distillé	9 g.

Les produits de la réaction (84 g.) ont donné à la distillation les fractions suivantes :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{0,4mm} : 90-115°	18,2	21,6
» 115-184°	15,0	17,8
» 184-240°	12,1	14,4
Résidu	36,0	42,8

Les deux premières fractions sont colorées en bleu foncé, la troisième en vert sale. Avant de les déshydrogérer, nous avons extrait sur chaque fraction la substance bleue par agitation avec de l'acide sulfurique à 63 % ; elles nous ont donné respectivement 0,5 g., 1,4 g., 0,5 g., soit au total 2,4 g. de produit régénéré de la combinaison sulfurique.

b) *Déshydrogénation.* — Nous avons soumis, à l'action du soufre dans le vide, chacune des fractions précédentes, épuisées du produit bleu à l'acide sulfurique; pour chaque fraction, le résidu du premier traitement a été soumis à un second traitement identique. Ces nombreuses opérations ont conduit à une quantité globale de 2,2 g. de produit bleu régénéré, soit, avec les 2,4 g. isolés par déshydratation, 4,6 g. de produit bleu, qui a été distillé en vue d'une première purification :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{0,7mm} : 100-120°	0,6	13,1
» 120-130-145°	3,0	65,2
Résidu	1,0	21,7

La marche de la distillation montre que l'on n'a pas à faire à un corps pur; nous avons essayé d'isoler le produit bleu sous la forme de picrate : malheureusement, les tentatives sont demeurées infructueuses, probablement par suite de la trop faible quantité de produit mis en œuvre et de l'instabilité bien connue du complexe.

EXPÉRIENCE III

Nous avons recommencé la même opération sur 62,7 g. de fraction neutre ($Eb_{0,8mm}$: 140-175°) de l'essence concrète.

Déshydratation. — On a obtenu 40,5 g. de produits déshydratés qui ont été distillés :

	en gr.	en %
Eb_{13mm} : 95-135°	9,3	23
$Eb_{0,7mm}$: 92-100-120° . . .	8,1	20,0
» 120-210°	10,0	24,6
Résidu	12	29,6

La fraction $Eb_{0,7mm}$: 120-210°, de couleur bleu indigo paraît la plus riche en produit bleu; elle fournit en effet 2 g. de produit bleu régénéré de l'acide sulfurique. On transforme le produit bleu en complexe par traitement avec de l'acide phosphorique (1) ($D = 1.7$) et régénère de nouveau 1,8 g. de produit bleu, dont on distille 1,5 g. :

(1) Cet acide peut remplacer avantageusement l'acide sulfurique à 63 %.

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{0,65mm} : 90-120° ...	deux gouttes	
» 136-140°	0,20	13,3
» 136-142°	0,25	16,7
Résidu	1,00	66,7

Toutes ces fractions possèdent une couleur bleu d'outremer. Une analyse élémentaire faite sur la fraction Eb._{0,65mm} : 136-140°, a permis de constater qu'elle contenait encore une quantité notable (13,43 %) d'oxygène :

Subst. 5,2 mg. ; CO₂, 14,6 mg. ; H₂O, 4,55 mg. ; C% ; 76,78 ; H% , 9,79.

Cette troisième expérience a confirmé l'échec essayé dans les expériences I et II. Après l'opération de déshydratation, les quantités récupérées étant trop faibles, nous avons renoncé à essayer leur déshydrogénation au soufre.

En résumé, bien que nous ayons réussi à obtenir des fractions neutres fortement colorées en bleu, il ne nous a pas été possible, par les méthodes employées, d'isoler le produit bleu de la valériane officinale à l'état pur.

C. *Bornéol*. — Le *l-bornéol*, C¹⁰H¹⁸O, est un des constituants typiques de l'essence de valériane officinale, obtenue par entraînement à la vapeur d'eau. Il s'y trouve à l'état d'esters formique, acétique et isovalérique. L'isovalérate de bornyle peut constituer en particulier jusqu'à près de 10 % de l'essence, alors que le mélange des autres esters ne dépasse guère 1 %.

Nous avons été très surpris de ne jamais rencontrer de bornéol dans notre matière première. Ce fait capital a été contrôlé à maintes reprises, tant il nous a paru présenter un intérêt primordial. Afin d'en rechercher la raison, nous avons étudié le problème de l'extraction dans toutes ses phases. Tout d'abord, pour éprouver notre technique, nous avons préparé une essence par entraînement à la vapeur d'eau des rhizomes et racines desséchés de valériane non stabilisée, puis deux essences concrètes par épuisement de la valériane stabilisée par l'éther, ceci afin de diminuer le nombre de manipulations et de pouvoir suivre de bout en bout le traitement. Ces recherches ont été effectuées de la façon suivante :

1° *Recherche du bornéol dans une essence de racines et rhizomes deséchés de valériane officinale non stabilisée.* 50 kg. de rhizomes et racines ont été soumis à l'entraînement par la vapeur d'eau. Les 150 litres d'eau condensée ont été saturés de chlorure de sodium et épuisés à l'éther; les solutions éthérées, séchées par agitation sur du sulfate de sodium sec, sont filtrées. Après évaporation du solvant, on obtient 150 g. d'essence (soit 0,3 %) de couleur brun-verdâtre et à odeur d'acide valérique.

Cette essence à réaction acide a été neutralisée avec une solution aqueuse de carbonate neutre de sodium; la partie neutre obtenue a été saponifiée pendant 20 heures (1) avec une solution de potasse alcoolique à 16 %; 130 g. d'essence privée des acides libres ont fourni, après saponifica-

(1) OLIVIÉRO, *Thèse Pharm.*, p. 12-13.

tion, 102 g. de partie neutre qui a été aussitôt fractionnée par distillation :

	en gr.	en %
Eb. _{20 mm} : 117-140°	9,8	9,6
» 140-165°	43,0	42,1
Eb. _{0,6 mm} : 115-124°	25,8	25,3
» 124-128°	13,3	13,0
» 128-145°	4,0	3,9
Résidu	4,0	3,9

La fraction de tête, Eb._{20mm} : 117-140° laisse déposer, par repos à glacière, des cristaux que l'on isole par essorage. Le filtrat, par des rectifications répétées, permet d'obtenir encore une faible quantité de ces cristaux, soit au total environ 1 gramme de cristaux bruts. Après purification par plusieurs recristallisations de l'éther de pétrole bouillant, le point de fusion se fixe à 201-202° (tube fermé) :

$[\alpha]_D^{17} = -36^{\circ},36$ $[\alpha_D^{17} : -1^{\circ}8'$; $l = 2$ dm. ; $p : 0,0777$ g. ; $v : 5$ cmc. ; solvant : alcool à 96°].

OLIVIÉRO attribue au bornéol de la valériane α_b : — 36° et 36°40'. Il y a donc identité entre les deux produits.

Le bornéol existe bien dans l'essence de valériane ainsi préparée; ceci est une nouvelle confirmation des travaux classiques de nos prédécesseurs.

2° *Recherche du bornéol dans l'essence concrète de valériane stabilisée et séchée.* — Nous avons fait deux expériences respectivement sur la valériane officinale française et sur la valériane belge.

a) 50 kg. de rhizomes et racines ont fourni par extraction à l'éther 485 g. d'essence concrète, soit 0,97 %. C'est

un liquide sirupeux coloré en vert et à odeur aromatique et légèrement valérique.

$D_{16}^{16^{\circ}}$: 0,9590 ; I. A. : 197 ; I. E. : 119,2

250 g. de cette essence (représentant donc 25,770 kg. de plantes), ont été débarrassés des acides libres par traitement avec une solution de carbonate neutre de sodium et extraits à l'éther; on obtient ainsi:

140 g. de produit neutre et
23 g. de produit acide.

Le produit neutre cristallise après quelques jours de repos : on isole par essorage ces cristaux (1), et 85 g. du liquide essoré sont saponifiés pendant trois heures avec une solution alcoolique de potasse à 10 %. On dilue avec 8 volumes d'eau distillée et extrait à l'éther: on obtient environ 40 g. de produit neutre et un produit acide. Le produit neutre seul a été étudié; par repos d'une nuit à la glacière, *il se prend entièrement en une masse cristalline* (2). Remis à la température ordinaire, il se liquéfie partiellement ; on isole par essorage environ 10 g. de substance cristalline très impure et 30 g. d'un liquide, dont 29 g. furent fractionnés par distillation comme suit :

	en gr.	en %
Eb. _{754mm} : 60- 80°	4,8	16,5
Eb. _{0,6mm} : 80-105°	5,8	20,0
» : 105-130°	5,4	18,6
» : 130-145°	4,6	15,9
Résidu	8,0	27,6

(1) Ces cristaux purifiés dans l'alcool à 96°, fondant à 136-137° (bloc), ne sont pas du bornéol.

(2) Les cristaux séparés et purifiés sont identiques à ceux isolés précédemment de la partie neutre de l'essence concrète.

La dernière fraction Eb._{0,6mm} : 130-145° a cristallisé partiellement. La fraction Eb._{0,6mm} : 80-105° (5,8 g.) a été rectifiée :

	en gr.	en %	Pouvoir rotatoire 1 = 2 cm
Eb. _{0,35mm} : 75-80°	1,1	18,9	α_D^{16} : - 1°14'
— 80-84-87°	0,8	13,7	—
— 87-91-95°	1,5	25,8	α_D^{17} : - 0°8'
— 95-100°	1,2	20,6	α_D^{17} : + 0°36'
— 100-105°	1,0	17,2	α_D^{17} : + 0°50'
Résidu	0,1	1,7	—

Ces dernières fractions, par repos de plusieurs jours à la glacière, *n'ont pas fourni de bornéol*.

b) 100 kg. de racines et rhizomes frais de valériane officinale de Belgique, récoltés au mois de décembre 1935, ont été stabilisés par la vapeur d'eau pendant trois minutes. Par dessiccation à l'étuve à 50-60°, il reste 22,765 kg. (Rt. 22,7 %) de plante sèche qu'on épuise à l'éther. Après évaporation du solvant, il reste environ 250 g. d'essence concrète, qui a subi le même traitement que l'essence concrète précédente. On obtient ainsi :

203 g. de produit neutre et

47 g. de produit acide.

On saponifie 181 g. du produit neutre et on obtient, après saponification, 95 g. de partie neutre et 50 g. de partie

acide. La partie neutre (95 g.) se prend en masse par repos d'une nuit à la glacière. On isole par essorage une masse cristalline brute et 50 g. d'un liquide qui est fractionné par distillation :

	en gr.	en %
Eb. _{0,4mm} : 60- 95°	11	22,0
» : 95-120°	12,5	25,0
» : 120-130-165° . .	10,8	21,6
» : 165-190°	3,5	7,0
» : 190-215°	4,5	9,0
Résidu	6,0	12,0

Les trois dernières fractions (Eb._{0,4mm} : 120-165°, 165-190°, 190-215°) cristallisent. La fraction Eb._{0,4mm} : 60-95°, a été rectifiée comme suit :

	en g.	en %	Pouvoir rotatoire (1 = 2 cm.)
Eb. _{18mm} : 100-115°	0,8	7,2	—
» 115-120°	1,2	10,9	$\alpha_D^{17^\circ} : - 2^\circ$
» 120-127°	1,3	11,8	$\alpha_D^{17^\circ} : - 0^\circ 38'$
» 127-132°	1,4	12,7	$\alpha_D^{17^\circ} : + 0^\circ 20'$
» 132-136°	1,4	12,7	$\alpha_D^{17^\circ} : + 1^\circ$
» 136-140-145°	1,7	14,7	$\alpha_D^{17^\circ} : + 1^\circ 10'$
» 145-150-155°	1,5	13,6	$\alpha_D^{16^\circ} : + 1^\circ 12'$
» 155-160-162°	1,0	9,1	—
Résidu	0,4	3,6	—

Ces fractions qui, selon les travaux antérieurs, étaient

susceptibles de renfermer du bornéol, *n'ont pas permis d'isoler cette substance.*

Conclusion. — A partir de racines et rhizomes de valériane officinale stabilisée et séchée, soit d'origine française, soit d'origine belge, on a préparé des essences concrètes par épuisement à l'éther.

Nous n'avons pu isoler de ces essences la moindre trace de bornéol, alors qu'il nous a été très facile d'en retirer de l'essence obtenue par entraînement à la vapeur d'eau de racines et rhizomes de valériane sèche, non stabilisée.

Le bornéol préexiste-t-il réellement dans la valériane fraîche ? Se forme-t-il simplement, au cours de la dessiccation en présence des ferments, de la valériane non stabilisée ou au cours de l'entraînement par la vapeur d'eau ? Dans l'état actuel de nos travaux, il nous est impossible de donner à ces questions une réponse satisfaisante.

II. — PARTIE ACIDE

La partie acide représente la totalité des acides combinés entrant dans la composition de « l'essence concrète » ; elle a été fractionnée par distillation et de certaines portions du distillat nous avons pu isoler des acides qui n'avaient pas encore été signalés dans la valériane officinale.

75 g. de partie acide, obtenus à raison de 36,1 % de « l'essence concrète », formant un mélange sirupeux brun, à odeur valérique, légèrement vanillée, sont fractionnées comme suit :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{748mm} : 62- 82°	13,1	17,4
Eb. _{20mm} : 72- 96°	18,6	24,8
Eb. _{0,4mm} : 84-115°	2,8	3,7
» : 115-130-153°	4,9	6,5
» : 153-165-190°	11,2	14,9
» : 190-195°	3,6	4,8
Résidu	20,0	26,7

L'étude des trois premières fractions contenant des substances volatiles n'a pas été entreprise; par contre, la fraction: Eb._{0,4mm} : 153-165-190°, donnant une faible quantité de cristaux, a retenu notre attention; elle a été rectifiée de la manière suivante:

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{0,4mm} : 140-155°	2,6	23,2
» : 155-170°	4,1	36,6
» : 170-182°	2,1	18,7
Résidu	1,5	13,3

Les trois fractions obtenues se présentent, au moment de la distillation, sous la forme d'un liquide jaune huileux; elles fournissent par repos, principalement les deux premières, une quantité notable de cristaux.

Fraction : Eb._{0,4mm} : 140-155°. — La masse cristalline, souillée d'une huile, est étalée sur une plaque poreuse; on retire 0,4 g. de produit cristallin brut, qu'on fait recristalliser, de l'alcool à 50° bouillant. La solution filtrée à chaud laisse déposer, par refroidissement, des cristaux qui fondent

à 134° (bloc). Les eaux-mères concentrées donnent encore une faible quantité de la même substance.

Les solutions restantes, mises à la glacière, fournissent une nouvelle série de cristaux fondant vers 20° en une huile incolore.

Fraction: Eb._{0,4mm}: 155-170°. — Cette fraction ayant cristallisé, la masse cristalline isolée subit le même traitement que dans le cas précédent. On retrouve les deux acides déjà obtenus auparavant et, à côté d'eux, un troisième acide cristallisé en faible quantité (quelques centigrammes à peine), lequel purifié fond à 165° (bloc).

L'acide non purifié (F. 134°) constitue la partie la plus riche de cette fraction : en effet, nous avons pu isoler 0,70 g. Un traitement similaire d'un mélange d'acides combinés, provenant d'un autre lot « d'essence concrète », nous a permis d'obtenir encore 1,3 g. d'acide brut, F. 134°.

La purification de ces cristaux a été réalisée par des recristallisations répétées dans l'alcool à 70°, en terminant dans l'alcool à 96° ou dans le benzène : le point de fusion se stabilise entre 135 et 136° (bloc). L'acide ainsi purifié (1) forme de grands cristaux clinorhombiques solubles dans les solvants organiques habituels, moins solubles dans l'alcool à 70° et à 50°, insolubles dans l'eau. Il fixe énergiquement le brome en solution chloroformique.

Analyse. — Subst., 3,867 mg., 4,380 mg.; CO₂, 10,880 mg., 12,385 mg.; H₂O, 3,200 mg., 3,755 mg., C%, 76,73, 77,08; H%, 9,26, 9,59. Calculé pour C¹⁵H²²O² : C%, 76,9, H% 9,4.

(1) Cet acide a été isolé de la valériane pour la première fois par M. le Professeur A. GORIS.

Poids équivalent. — Subst., 51,07 mg., 50,13 mg. consomment respectivement 2,36 cmc., 2,28 cmc. de sol. KOH N/10, Trouvé : 216,4 ; 220.

Subst.	Volume de CH ₄ à 0° et 760 mm	Trouvé		Calculé pour C ¹⁵ H ²² O ²	
		OH %	H %	OH %	H %
3,121 mg.	0,61 cm ³	7,61	0,45	un OH : 7,52,	un H : 0,43

Cryoscopie [RAST (1)]. — Subst., 1,53 mg., 2,24 mg., Camphre : 16,81 mg., 22,66 mg. ; $\Delta = 15^{\circ}5, 17^{\circ}$; M = 234,8, 232,6.

Pouvoir rotatoire. — Cette mesure a été effectuée en solution dans l'alcool à 96° : 40,99 mg., substance dans 10 cmc. alcool ; $[\alpha]_D^{14} = -122^{\circ}$ ($1 = 2$. $\alpha_D^{14} = -1^{\circ}$).

La recherche de l'hydrogène actif effectuée suivant la méthode de ZEREWITINOFF (2) a donné :

Certains de ces résultats concordent d'une façon remarquable avec la formule C¹⁵H²²O² (M = 234,2). On serait donc en présence d'un acide non saturé à fort pouvoir rotatoire gauche.

Autres acides. — Dans la partie acide de « l'essence concrète », nous avons pu encore mettre en évidence la présence de quelques acides gras : acide linoléique et un mélange d'acides stéarique et palmatique.

13,7 g. d'acide, provenant de la saponification de 30 g. d'essence concrète, ont été rectifiés comme suit :

(1) Toutes les mesures cryoscopiques de ce travail ont été faites d'après la méthode de RAST (*Ber. d. chem. Gesell.*, 1922, 55, 1051-1054) modifiée par CARLSOHN (*id.*, 1927, 60, 473-476). Pour l'application aux substances liquides voir HOUBEN (*J. prakt. Chem.*, 1922, 105, 27-30.)

(2) *Ber d. chem. Gesell.*, 1907, 48, 2023-2031.

	en gr.	en %
Eb. _{13mm} : 58-100°	2	14,6
Eb. _{0,4mm} : 140-182°	9,5	69,3
Résidu	2,0	14,6

La fraction Eb_{0,4mm}: 140-182° ne tarde pas à cristalliser; on isole 1,5 g. d'un mélange brut cristallin et 4,5 g. d'un liquide huileux de couleur jaune.

1) Le mélange cristallin (1,5 g.) se compose de l'acide F. 135°, de l'acide F. 165°-166° et d'une masse butyreuse (1). Cette dernière a été recristallisée plusieurs fois dans l'alcool à 70°: son point de fusion est monté à 52° (bloc).

Poids équivalent. — Subst., 60,8 mg.; KOH N/10 : 2,07 cmc.; Equivalent : 293,6.

Il est fort probable qu'on est en présence d'un mélange des acides *stéarique* et *palmitique*.

2) Le liquide essoré des cristaux précédents (4,5 g.) a été fractionné de nouveau :

	en gr.	en %
Eb. _{0,7mm} : 140-184°	0,3	6,6
» : 184-192°	3,9	86,7
Résidu	0,2	4,7

La fraction de tête cristallise, tandis que la fraction Eb. _{0,7mm}: 184-192°, liquide, est rectifiée de la manière suivante :

(1) La faible quantité obtenue nous a empêché d'en poursuivre l'étude.

	en gr.	en %
Eb. _{0,5mm} : 178-183°	0,5	12,8
» : 183-184°	2,8	71,8
Résidu	0,3	7,7

La fraction Eb._{0,5mm} : 183-184°, fournit un liquide jaune, huileux, d'odeur grasse; cette fraction fixe énergiquement le brome chloroformique.

Poids équivalent. — Subst., 10,22 mg., 11,88 mg., absorbent respectivement 1,80 cmc., 2,05 cmc. de KOH N/50. Equivalent : 282,5 ; 289.

En vue d'identifier les constituants de cette fraction, un essai de bromuration a été tenté sur 0,5 g. de liquide.

Nous avons retiré un bromure cristallisé en petites aiguilles fines, qui ont été purifiées dans l'éther de pétrole : F. 112. Le tétrabromure de l'acide linoléique fond à 113-114°.

La présence de ces acides gras, saturés ou non saturés, non encore signalés dans la valériane officinale, ne nous étonne point. On a vu que BULLOK avait trouvé dans la valériane des Indes des acides semblables.

Dans le mélange des acides combinés à l'essence, nous devons retenir la présence constante des acides suivants :

— *acide cristallisé F. 135-136°*, de formule $C^{15}H^{22}O^2$;

— *acide cristallisé F. 165°*, trouvé aussi dans le

« mélange des acides initiaux »;

— *acide cristallisé F. 20°*;

et les autres *acides gras* (linoléique, palmitique, stéarique).

CHAPITRE IV

MELANGE DES ACIDES INITIAUX

Comme nous l'avons déjà signalé, ce produit possède une forte odeur d'acide valérique. Pour réaliser la séparation des constituants de ce mélange acide, notre intention était de le soumettre aux traitements suivants :

a) Elimination des acides volatils par entraînement à la vapeur d'eau, ou distillation.

b) Estérification (méthylique ou éthylique) du résidu et fractionnement des esters.

c) Saponification de chaque ester et purification de l'acide correspondant.

Nous n'avons pu suivre ce plan, car des essais préliminaires nous ont montré que les agents d'estérification usuels (acides chlorhydrique, sulfurique) provoquaient la scission des produits initiaux.

C'est ainsi qu'on a essayé d'estérifier par le gaz chlorhydrique sec, un acide liquide ($Eb_{0,4mm}$: 126-127°), isolé par distillation fractionnée du mélange acide complexe :

20 g. de cette fraction sont dissous dans 120 cmc. d'alcool absolu du commerce; dans la solution maintenue à 0°, on fait passer du gaz chlorhydrique sec pendant sept heures. On obtient seulement 3,9 g. d'esters à odeur forte de valérate d'éthyle. Les acides non estérifiés régénérés (13,5 g.) possèdent une légère, mais nette, odeur d'acide valérique. Le

poids équivalent, primitivement égal à 200, s'est abaissé à 189.

Les acides régénérés ont été soumis à l'estérification, par la méthode classique à l'acide sulfurique; les 17 g. d'ester éthylique obtenus ont été fractionnés par distillation:

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{760mm} : 147-170°	11,5	67,7
Eb. _{48mm} : 50- 86°	2,9	17,6
» : 86-115-121° ..	2,1	12,3
Résidu	0,4	2,3

La première fraction (Eb._{760mm}: 147-170°) possède une forte odeur de valérate d'éthyle.

Après élimination des acides volatils, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation, nous nous sommes contenté de chercher à obtenir des produits purs par cristallisation ou rectification.

A) *Entraînement à la vapeur d'eau. Traitement du résidu.* — On soumet à l'entraînement 100 g. du mélange, jusqu'à ce que l'odeur valérique ait disparu; il reste dans le ballon un résidu noir, pâteux (86 g. environ), qui cristallise par repos. On épuise ce produit par l'éther de pétrole bouillant (1). Les solutions pétroliques laissent déposer une masse butyreuse englobant des cristaux; on décante et le solide est lavé avec une faible quantité d'éther de pétrole, qui libère les cristaux (0,10 g.). Ceux-ci fondent entre 163-

(1) On peut aussi extraire les cristaux de ce résidu, en le rendant filtrable par addition d'une faible quantité de tétrachlorure de carbone, dans lequel seul le produit cristallin est à peine soluble.

164° (bloc). Par recristallisation dans l'alcool à 70°, on obtient des aiguilles pures (F. 165-166°, bloc). Cet acide (1) forme de longues aiguilles prismatiques, atteignant 1 cm. de longueur, si la cristallisation, effectuée dans l'alcool à 70°, ou l'acétate d'éthyle, est suffisamment lente.

Analyse. — Subst., 3,310 mg., 3,778 mg.; CO², 8,62 mg., 9,93 mg.; H²O, 2,60 mg., 2,98 mg.; Trouvé % : C, 71,02, 71,68; H, 8,79, 8,83. Calculé %, pour C¹⁵H²²O³ : C, 72,0, H, 8,8.

Poids équivalent.

Subst. en mg.	Nombre cmc. KOH	Poids équivalent
257,000	N/10 : 10,40	247,1
55,500	» : 2,22	247,3
4,276	N/50 : 0,84	255,0

Cryoscopie (RAST). — Subst., 1,10 mg., 1,23 mg.; camphre, 14,74 mg., 12,84 mg.; Δ : 11°, 5, 14°, 5; M : 259,6, 264,3.

Pouvoir rotatoire (dans l'alcool absolu).

Subst.	l	V	α _D	t	[α] _D
50,82	2 dm.	10 cmc.	— 0° 54'	18°	— 88°, 53
46,98	2 dm.	»	— 0° 50'	14°	— 88°, 33

Hydrogène actif (ZEREWITINOFF).

Subst.	Volume en CH ⁴ à 0° et 760 mm	Trouvé :		Calculé pour C ¹⁵ H ²² O ³	
		OH %	H %	OH %	H %
40 mg.	1,31 cm ³	13,9	0,80	deux OH : 13,6;	deux H : 0,82

(1) Cet acide a été isolé de la valériane pour la première fois par M. le Professeur A. GORIS (travaux non encore publiés). Nous ne faisons que confirmer ses recherches.

Ces chiffres montrent la présence de deux groupements hydroxyles : l'un engagé dans la fonction carboxyle, l'autre libre.

Les résultats analytiques qui précèdent s'accordent avec la formule $C^{15}H^{22}O^3$ d'un acide-alcool.

Nous rappelons que nous avons signalé cette substance à l'état de traces (1), parmi les acides combinés de « l'essence concrète », à côté de l'acide F. 135-136°, de formule $C^{15}H^{22}O^2$ (p. 69).

B. Distillation. — La distillation directe du « mélange des acides initiaux » s'est montrée fructueuse; elle a permis l'isolement de quelques acides non encore signalés. L'allure de la rectification ayant toujours été identique, nous donnerons un seul exemple de fractionnement :

989 g. du mélange ont été d'abord débarrassés par distillation des acides volatils (Eb._{17mm}: 50-86°). Le résidu (614 g.) a été transformé en sels de sodium et les acides régénérés. Après cette purification, le mélange (420 g.) a été fractionné dans le vide :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{1,8mm} : 50-100°	24,4	6,0
Eb. _{<2mm} : 60-133-150° ..	157,2	39,1
» : 150-200°	75,6	18,8
» : 200-202°	24,6	6,1
Résidu	98,0	24,3

Dans le condenseur de protection de la pompe à huile,

(1) L'identification a été faite en prenant le point de fusion du mélange qui n'a pas présenté de dépression.

refroidi par un mélange de glace et sel, on retrouve un liquide brun (environ 3,7 %) à forte odeur valérique ; ce liquide surnage une très faible quantité (environ 1 cmc.) d'eau.

fraction $Eb_{0,8mm}$: 50-100° : liquide à peine coloré en jaune, à odeur valérique. Cette fraction n'a pas été étudiée.

fraction $Eb_{>2mm}$: 60-133-150° : liquide sirupeux, de couleur jaune orange, devenant brun noir après 24 heures ; odeur de cuir (1).

fraction $Eb_{>2mm}$: 150-200° et 200°-202° : liquide sirupeux brun noir, ne tardant pas à cristalliser.

I. — *Etude de la fraction $Eb_{>2mm}$: 60-133-150°.* — Les constantes suivantes ont été relevées :

$D_0^{19} = 1,0340$, $[\alpha]_D^{18} = + 16^{\circ},51$, $[\alpha_D^{18} = + 1^{\circ},16'$, (chloroforme) ; $p = 0,5722$, $v = 15 \text{ cm}^3$, $l = 2 \text{ dm.}$].

En solution alcoolique, ce liquide donne une réaction colorée violette avec une solution diluée de chlorure ferrique. Après deux tours de distillation fractionnée, on peut isoler, en dehors des parties volatiles, les deux fractions : $Eb_{0,6mm}$: 125-127° (A) et 128-130° (B), dont le schéma de rectification et quelques propriétés des parties obtenues sont résumées dans les tableaux suivants (page 80).

Nous avons pu isoler 27 g., soit 1,7 % du résidu industriel mis en jeu, de l'acide liquide $Eb_{0,60mm}$: 120-122°, coloré à peine en jaune (2), de consistance huileuse et présentant une odeur de cuir.

(1) Nous rappelons que TROMMSDORFF avait signalé qu'une telle odeur se dégageait par chauffage d'un extrait alcoolique obtenu à partir des racines fraîches.

(2) D'autres traitements ont fourni d'une façon analogue des fractions acides voisines, complètement incolores.

Eb.: 60-133-150°/ < 2mm →

(A) 125-127°/0, 60mm →	(a') 103-104°/0, 60 mm
	(a'') 114-115°/0, 60 mm
(B) 128-130°/0, 60mm →	(a''') 115-116° - 118-119°/0, 60mm
	(a ₂) 119-123°/0, 60mm →
(b) 116-120°/0, 60 mm	(a ₁) 112-115-117°/0, 60 mm
	(a ₂) 117-118°/0, 60 mm
(b') 120-122°/0, 60 mm	(a ₂) 117-118°/0, 60 mm
	(a ₂) 119-123°/0, 60mm →
(b') 120-122°/0, 60 mm	(a ₂) 119-123°/0, 60mm →
	(a ₂) 125°/0, 70 mm

Ebullition	Pression en mm	Densité	Indice de réfraction	Pouvoir rotatoire (l=2mm)	Indice d'acidité	Indice d'effervescence	Indice de saponification
(a) 103-104°	0,60	D ₀ ^{20°} : 1,0592	n _D ^{20°} : 1,4584	α _D ^{19°} : + 3°10'	337,3	128,5	465,8
(a'') 114-115,5°	»	D ₀ ^{20°} : 1,0500	n _D ^{20°} : 1,4540	α _D ^{22°} : + 3°28'	329,9	136,7	466,6
(a''') 115-119°	»	—	n _D ^{20°} : 1,4439	α _D ^{16°} : + 4°	308,2	152,8	461,0
(b) 116-120°	»	D ₀ ^{20°} : 1,0212	n _D ^{20°} : 1,4392	α _D ^{22°} : + 4°28'	294,7	116,0	410,7
(b') 120-122°	»	D ₀ ^{19°} : 1,0190	n _D ^{19°} : 1,4366	α _D ^{20°} : + 4°50'	280,7	163,5	444,5
(a ₁) 112-115-117°	»	D ₀ ^{20°} : 1,0388	n _D ^{20°} : 1,4342	α _D ^{24°} : + 4°14'	314,8	129,3	444,1
(a ₂) 117-118°	»	D ₀ ^{20°} : 1,0346	n _D ^{20°} : 1,4460	α _D ^{20°} : + 4°20'	308,5	153,4	461,9
(a ₂) 119-123°	»	—	n _D ^{21°} : 1,4362	α _D ^{17°} : + 3°34' (*)	318,8	131,8	450,7
(a ₁) 123-126°	0,70	D ₀ ^{20°} : 1,0410	n _D ^{20°} : 1,4430	α _D ^{24°} : + 4°14'	302,5	160,2	462,7
(a ₂) 125°	»	—	n _D ^{21°} : 1,4365	α _D ^{16°} : + 3°52' (*)	302,7	163,9	466,6

(*) Ces rotations ont été observées quelques mois après la distillation.

1° *Propriétés.* — Plusieurs analyses ont donné les chiffres suivants :

Subst.	CO ²	H ² O	C%	H%
5,383 mg.	11,814 mg.	4,246 mg.	59,86	8,83
4,700 »	10,295 »	3,700 »	59,72	8,81
3,623 (1)	7,930 »	2,840 »	59,69	8,77
Calculé pour C ¹⁰ H ¹⁸ O ⁴ ,			59,40	8,97

Poids équivalent. — Subst., 10,57 mg., 9,04 mg., KOH N/50 : 2,61, 2,25 cmc. Equivalent : 202, 200,8.

Cryoscopie (Rast). — Subst. 0,97 mg., 1,69 mg. ; camphre, 18,05 mg., 16,59 mg. ; Δ : 10°5, 18° ; M = 204,7, 226,4.

Indice de réfraction, réfraction moléculaire (2) :

$n_D^{19^\circ} : 1,4365$	$D_0^{19^\circ} : 1,0189$	RM : 51,98
$n_D^{23^\circ} : 1,4376$ (1)	$D_0^{23^\circ} : 1,0176$ (1)	RM : 52,13

Calculé pour C¹⁰H¹⁸O⁴ [ester, carboxyle (3)] RM : 51,57

Cet acide ne fixe pas le brome et ne réagit pas avec une solution diluée de chlorure ferrique.

Les résultats analytiques précédents s'accordent avec la formule C¹⁰H¹⁸O⁴.

2° *Constitution.* — Lors des essais d'estérification effectués sur une fraction voisine, nous avons constaté une scission de la molécule sous l'action des agents d'estérification. La détermination de l'indice d'estérification sur la frac-

(1) Exécuté sur une fr. voisine incolore Eb._{0,35mm} : 121-123°.

(2) D'après ROTH (W.-A.) et EISENLOHR (F.). — Refraktometrisches Hilfsbuch, Leipzig, Veit et C^o 1911.

(3) Justification p. 88.

tion $Eb_{4,0mm}$: 120-122° montre que, dans ces conditions, notre acide subit une hydrolyse. Celle-ci a été étudiée systématiquement, aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin.

3° *Hydrolyse alcaline.* — Environ 4,3 g. d'un acide liquide, $Eb_{0,47mm}$: 126-127°, sont additionnés de 125 cmc. de solution alcoolique de potasse à 21,6 g. par litre ; le mélange est maintenu à l'ébullition pendant 20 heures. Ensuite, on chasse la moitié de l'alcool, on dilue avec de l'eau distillée et on extrait à l'éther. Les solutions éthérées, lavées, séchées, sont évaporées à sec. Après le départ du solvant, il reste environ deux gouttes d'un produit neutre. Les produits de l'hydrolyse se trouvent donc en liqueur aqueuse. Celle-ci est additionnée d'une solution d'acide chlorhydrique à 25 % ; les acides mis en liberté sont extraits par l'éther ordinaire ; les solutions éthérées réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, desséchées sur du sulfate de sodium sec et le solvant évaporé. On obtient 2 g. de résidu, qu'on fractionne par distillation de la manière suivante :

	en gr.	en %
	—	—
Eb_{13mm} : 78- 80°	1,1	55
» : 80-124-125°	0,7	35
Résidu	0,1	5

La fraction Eb_{13mm} : 78-80°, incolore, à forte odeur valérique rectifiée, conduit principalement à un liquide (Eb_{14mm} : 71-72°), très réfringent, dont l'étude sera faite plus loin. La fraction Eb_{13mm} : 80-124-125°, incolore, possède la consistance d'un sirop. Après séjour d'une nuit à la

glacière, elle se prend en une masse cristalline, blanche et dure [F. 53° (tube)] ; par plusieurs recristallisations dans l'éther de pétrole bouillant (Eb. 30-50°), on obtient des lamelles cristallines (F. 66,5-67°5, tube).

4° *Hydrolyse acide*. — Cette opération a été effectuée en chauffant longuement l'acide liquide avec une solution à 10 % d'acide sulfurique: 5 g. de l'acide Eb._{0,60mm}: 120-122°, sont mis dans un ballon de 50 cmc., avec 25 g. d'une solution d'acide sulfurique à 10 % ; le ballon, surmonté d'un réfrigérant, est chauffé dans un bain d'huile pendant 20 heures sans interruption, entre 100 et 110°.

Les produits de la réaction sont épuisés à l'éther ordinaire; les solutions éthérées, lavées et séchées, sont évaporées.

On obtient 4,9 g. d'un résidu brun, sentant fortement l'acide valérique; ce résidu a été fractionné comme suit :

	en gr.	en %
	—	—
Eb. _{11mm} : 78- 82°	1,5	30,6
Eb. _{0,5mm} : 60- 80°	0,8	16,3
» : 80- 99-105° ..	2,2	44,8
» : 105-118-122° ..	0,2	4,0
Résidu	0,1	2,0

De toutes les fractions obtenues (1), seule la fraction Eb._{0,5mm} : 80-99-105° s'est prise en masse. Les cristaux purifiés sont identiques à ceux qui ont été isolés d'une manière analogue, à la suite de l'hydrolyse alcaline.

(1) Si on considère la deuxième fraction Eb._{0,5 mm} : 105-118-122° comme sensiblement identique par son point d'ébullition, à l'acide de départ, il y a environ 4 % d'acide non touché dans cette opération et environ 92 % d'autres produits.

En résumé: l'hydrolyse de cet acide liquide, effectuée en milieu acide ou alcalin, conduit à deux autres acides : l'un, *liquide* à forte odeur valérique, l'autre *cristallisé* en paillettes F. 66,5-67°5.

5° *Etude des produits d'hydrolyse.* — *Acide liquide.* Eb._{14mm}: 71-72° (p. 82).

Analyse. — Subst. 4,460 mg. ; CO₂, 9,685 ; H₂O, 4,060 mg. ; C% 59,22, H% 10,18. Calculé pour C⁵H¹⁰O² : C%, 58,3, H% 9,8.

En partant de 500 mg. de substance, on a obtenu, par l'intermédiaire du chlorure d'acide, un anilide cristallisé ; purifié dans l'eau, le point de fusion s'est stabilisé à 114-115° (tube). L'anilide de l'acide isovalérique fond à 115°. Donc, l'acide liquide (Eb._{14mm}: 71-72°) obtenu comme produit de l'hydrolyse de l'acide primitif, est l'*acide isovalérique*.

Acide cristallisé, F. 66,5-67°5. — *Propriétés.* — Les paillettes blanches que forme cet acide, sont facilement sublimables à une température légèrement inférieure à son point de fusion ; elles sont très solubles dans l'eau et dans les solvants organiques habituels, moins solubles dans l'éther de pétrole (Eb. 30-50°) ; 100 cmc. de ce solvant dissolvent, à l'ébullition, de 0,24 g. à 0,27 g. d'acide pur.

Ces cristaux se liquéfient si on les met à proximité d'une surface aqueuse.

Analyse.

Subst. en mg.	CO ₂ en mg.	H ₂ O en mg.	C %	H %
3,900	7,235	2,895	50,64	8,28
2,262	4,230	1,740	51,00	8,61
2,921	5,440	2,300	50,80	8,80
4,220	7,970	3,250	51,50	8,61
Calculé pour C ⁵ H ¹⁰ O ³ ,			50,80	8,50

Cryoscopie. — Subst. 1,69 mg., 1,20 mg. ; camphre, 15,25 mg., 12,04 mg. ; Δ : $31^{\circ}5$, 25° ; M : 140,8, 159,7.

En solution chloroformique, cet acide n'absorbe pas le brome; avec une solution diluée de chlorure ferrique, on obtient une coloration jaune.

Pouvoir rotatoire (dans l'eau distillée) :

p	V	l	t°	α_D	$[\alpha]_D$
0,7630 g.	10 cmc.	2 dm.	25°	$-0^{\circ} 16'$	$-1^{\circ},79'$
1,0915 g.	10 cmc.	1 dm.	21°	$-0^{\circ} 10'$	$-1^{\circ},47'$

Les chiffres obtenus dans ces différents essais s'accordent avec la formule $C^5H^{10}O^3$.

Constitution. — Deux atomes d'oxygène sont engagés dans la fonction acide. Le troisième n'est pas de nature aldéhydique ou cétonique: les réactifs du groupe carbonyle (phénylhydrazine, 2,4-dinitrophénylhydrazine) étant sans action.

Certaines des propriétés déjà connues de cet acide faisaient penser à la présence d'un groupe hydroxyle: d'abord son étonnante solubilité dans l'eau, ensuite sa façon de réagir vis-à-vis d'une solution diluée de chlorure ferrique (réactif de BERG) (1), et enfin par son mode d'obtention même.

Un essai quantitatif suivant la méthode de ZEREWITINOFF a donné: Subst. 6,04 mg., $CH_{72,2mm}^i$, $t = 22^{\circ}$; 3,30 cmc., soit OH % : 30,74. Calculé pour $C^5H^{10}O^3$, pour deux hydroxyles, OH % : 28,8.

(1) Le réactif de Berg est une solution aqueuse très diluée de chlorure ferrique ; en général les acides alcool α donnent une coloration jaune. BERG (A.), *Bull. Soc. Chim.*, 1894 (3), 11, 882-8F3.

La coïncidence entre l'expérience et le calcul théorique est remarquable.

Ne pouvant pas trouver, parmi les acides-alcools actifs connus, celui qui s'identifiait avec cette substance, nous avons eu recours à l'oxydation pour déterminer sa constitution.

On sait que les acides-alcools α , mis en présence de certains oxydants, perdent les éléments de l'acide formique à l'état de CO^2 et H^2O et donnent l'aldéhyde ou la cétone possédant un atome de carbone en moins :



Nous avons d'abord réalisé cette réaction sur de petites quantités (100 mg. environ) d'acide méthyléthyl- α -oxyacétique préparé par synthèse et caractérisé la méthyléthylcétone sous forme de 2,4-dinitrophénylhydrazone (1) (F. 115°) ; nous avons ensuite appliqué cette technique à notre acide : dans un petit flacon de 5 cmc., 100 mg. de substance sont additionnés de 2 cmc. d'eau distillée et 1 g. de solution d'acide phosphorique à 20 %. On fixe au flacon un réfrigérant à air et on chauffe au bain-marie. Pendant l'opération, qui dure vingt minutes, on ajoute en plusieurs fois, 300 mg. de bioxyde de plomb. A chaque addition d'oxyde, il y a un fort dégagement gazeux et en même temps le liquide, clair au début, devient très légèrement opalescent. Une fois la réaction terminée (arrêt du dégagement gazeux), on filtre et le filtrat est additionné d'un excès d'une solution sulfurique de 2,4-dinitrophénylhydrazine. Il se forme un précipité cristal-

(1) ALLEN (C.), *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 2955-2959.

lin, jaune, qu'on isole sur un filtre à plaque poreuse. Après dessiccation, le point de fusion du produit brut est de 176-177° (bloc). Au bout de quatre cristallisations dans le mélange alcool (5 p.), chloroforme (1 p.), la substance, très pure, fond entre 183° et 184° (bloc).

Analyse. — Subst. 2,530 mg. ; CO₂, 4,450 ; H₂O, 1,05 mg. ; Trouvé % : 47,97, H, 4,64 ; dosage de l'azote : subst. 2,520 mg., N^{20°}_{H^{718mm}} : 0,509 cmc. Trouvé % : N, 22,2. Calculé % pour C¹⁰H¹³O⁴N : C, 47,62, H, 4,79, N, 22,2.

Ces résultats montrent que le produit d'oxydation de l'acide cristallisé F. 66-67°5 est l'*aldéhyde isobutyrique*, dont la 2,4-dinitrophénylhydrazone fond à 184° ; on a d'ailleurs préparé la 2,4-dinitrophényl- α -hydrazone de l'aldéhyde isobutyrique de synthèse, qui s'est montrée identique à la précédente : le point de fusion du mélange des deux produits n'a pas présenté de dépression.

L'opération d'oxydation a été répétée sur des quantités plus ou moins grandes d'acide F. 66,5-67°5 : nous avons toujours obtenu le même résultat, et au cours de ces expériences, nous avons pu caractériser le gaz carbonique. En résumé, l'oxydation de l'acide F. 66,5-67°5 a permis d'établir sa constitution.

C'est l'acide α -oxy-isovalérique ou l' α -oxy β -méthylbutanoïque, ($[\alpha]_D^{25} = -1^{\circ}79$).

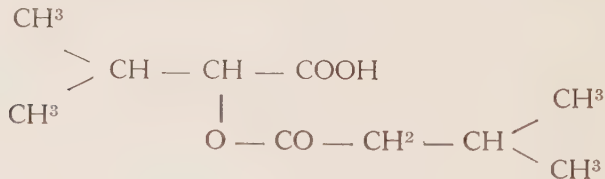
On trouve dans la littérature peu de renseignements sur les acides- α -oxyisovalériques ; seuls l'acide inactif et son isomère gauche ont été décrits, tous les deux obtenus par synthèse.

FISCHER et SCHEIBLER (1), en 1908, ont essayé de préparer l'acide gauche à partir des acides correspondants α -bromés ou α -aminés, mais, faute de substance, ces auteurs n'ont pu mener à bien la purification de leur produit et durent reconnaître l'impossibilité dans laquelle ils se trouvaient de donner un point de fusion constant.

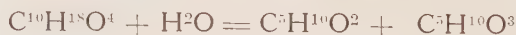
6° *Acide ester.* — La connaissance de la constitution de l'acide cristallisé de la valériane permet d'expliquer celle de l'acide liquide. Nous rappelons que l'hydrolyse de ce dernier conduit à l'obtention des deux acides suivants :

l'acide isovalérique, $C^5H^{10}O^2$ et l'acide oxy- α -isovalérique $C^5H^{10}O^3$.

Leur liaison par estérification n'étant possible que d'une seule manière, l'acide liquide de la valériane Eb._{0,60mm} : 120-122°, est l'acide ester (2) de formule :



qui est l'isovalérate d' α -oxyisovaléryle, $C^{10}H^{18}O^4$. La réaction d'hydrolyse est représentée par l'équation suivante :



(1) *Ber. d. chem. Gesell.* 1908, 41, 2891-2902.

(2) CIONGA (Em.), *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 201, 1152-1154.

Le bilan de quelques opérations d'hydrolyse se traduit ainsi :

	Acide liquide ; constantes	Prise d'essai en gr.	Acide isovalérique		Acide α -oxy- isovalérique	
			en gr.	en %	en gr.	en %
Hydrolyse alcaline	Eb. 0,45 : 126-127°	4,3	11	25,5	0,7	16,2
	„ „	10,0	4	40,0	1,2	12,0
	Eb. 0,65 : 124°	15,0	5,7	38,0	—	—
	„ 125°	14,3	7,5	52,4	4,3	30,0
Hydrolyse acide	Eb. 0,60 : 120-122°	5,0	2,3	46,0	2,2	44,0
	Eb. 0,85 : 130-135°	14,2	6,3	44,0	6,6	46,4
Théorie pour $C^{16}H^{18}O^4$,				54,0		52

On peut constater que l'hydrolyse acide s'effectue plus complètement que l'hydrolyse alcaline.

7° *Ester méthylique.* — Nous avons préparé ce dérivé en employant le diazométhane, suivant la technique de STAUDINGER et KUPFER (1).

La solution étherée de diazométhane normalement colorée en jaune, est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie dans la glace, de 5 g. d'acide, Eb. _{0,45mm} : 126-127°, dans 50 cmc. d'éther anhydre. On emploie 300 cmc. de solution de diazométhane ; à ce moment, la réaction n'est pas terminée : de très fines bulles d'azote se dégagent encore.

L'éther contenant en solution l'ester formé et l'acide non transformé, est lavé d'abord avec une solution à 20 % de carbonate de sodium, ensuite avec de l'eau distillée jusqu'à

(1) *Ber. d. chem. Gesell.*, 1912, 45, 501-509.

neutralité. On dessèche sur du sulfate de sodium sec et après le départ du solvant, il reste 4,7 g. d'ester, qui a été fractionné comme suit :

	* en gr.	en %
Eb. _{16mm} : 93- 98°	0,5	10,6
» : 102-111-112° . . .	3,5	74,5
Résidu	0,7	14,9

L'ester. Eb._{16mm} : 102-111-112°, liquide incolore, donne avec le chlorure ferrique une coloration violette qui indique la présence d'impuretés.

Après deux rectifications, on a obtenu un ester Eb._{16mm} : 109-111°, ne réagissant plus avec la solution diluée de chlorure ferrique.

Analyse. — Subst. 3,520 mg., CO₂, 7,930 mg., H₂O : 2,99 mg. ; C%, 61,41, H%, 9,50. Calculé pour C¹¹H²⁰O⁴ : C%, 61,1, H% 9,26.

L'ester méthylique ainsi purifié possède les constantes physiques suivantes :

D₀^{23°} : 0,9747 ; n_D^{23°} : 1,4258 ; R.M. trouvé : 56,78 ; calculé pour C¹¹H²⁰O⁴ (deux fois ester) : 56,30. C'est un liquide incolore très réfringent, à odeur non désagréable.

8° *Remarque.* — En raison de sa sensibilité aux agents d'hydrolyse, l'acide ester de la valériane n'a pu être purifiée par formation des dérivés cristallisés (amides), la régénération de l'acide à partir de tels composés comporte toujours,

en effet, l'action d'agents hydrolysants. Nous nous sommes borné à suivre sa purification :

a) d'abord par des rectifications très serrées, en saisissant le passage d'une fraction homogène, ne formant pas de « stries » ;

b) en surveillant la pureté des fractions obtenues vis-à-vis d'une solution diluée de chlorure ferrique et en ne retenant que celles qui ne donnaient pas de réaction colorée avec ce réactif. Cette purification a été laborieuse.

II. — ETUDE DES FRACTIONS ACIDES QUI DONNENT UNE RÉACTION VIOLETTE AVEC LA SOLUTION DILUÉE DE CHLORURE FERRIQUE.

16 g. d'une fraction acide, Eb._{0,65mm} : 122-124°, et définie par les constantes suivantes : D_{4}^{20} : 1,0004 ; I. A. : 307 ; I. E. : 227 ; poids équivalent : 182,4, ont été rectifiés de la manière suivante :

	en gr.	en %
Eb. _{0,45mm} : 110-113°	2,4	5,0
» : 113-118°	2,9	18,1
» : 118-121°	9,7	60,6
Résidu	0,5	3,1

Les deux premières fractions cristallisent ; les cristaux essorés (1 g. environ) fondent entre 103 et 108 (tube) ; quelques purifications dans les solvants organiques (éther de pétrole, acétone, etc...) ont permis de constater la présence d'au moins deux corps ; en effet, certains cristaux séparés

mécaniquement fondaient à 110° (tube), d'autres vers 148° (tube).

L'emploi des solvants organiques s'est montré inefficace pour une bonne séparation. Sur un mélange cristallin pesant 0,30 g. on a essayé l'eau distillée, solvant dans lequel ces cristaux sont plus solubles à chaud qu'à froid.

De nombreuses cristallisations ont conduit à l'obtention de deux produits acides différents, et dont le point de fusion, pris en tube capillaire, était $120-121^{\circ}$ et 155° . Nous avons identifié ces deux produits, respectivement avec l'acide benzoïque et l'acide salicylique :

1° *Cristaux F. $120-121^{\circ}$.* — Aiguilles sublimables donnant en solution aqueuse un précipité chamois avec une solution diluée de chlorure ferrique.

Analyse. — Subst. 4,607 mg. ; CO_2 , 11,61, H_2O , 2,06 ; C% 68,73, H%, 5,00. — Calculé pour $\text{C}^7\text{H}^6\text{O}^2$: C%, 68,8, H%, 4,90.

On a pris au tube le point de fusion du mélange formé de l'acide de la valériane (F. 121°) et d'un acide benzoïque du laboratoire, fondant à la même température : le mélange des deux produits n'a pas présenté de dépression du point de fusion.

L'acide cristallisé F. 121° , retiré de la valériane, est l'acide benzoïque.

2° *Cristaux F. 155° .* — Aiguilles sublimables, ressemblant aux précédentes ; un cristal dissous dans deux à trois gouttes d'eau distillée donne une coloration violette, intense, avec une solution diluée de chlorure ferrique. Quelques cris-

taux chauffés dans un petit tube, au-dessus de leur point de fusion, se subliment et dégagent en même temps une nette odeur de phénol.

Disposant d'une très faible quantité de substance (6 mg. en tout) nous avons été réduit à comparer cet acide avec l'acide salicylique, en faisant l'épreuve du point de fusion du mélange. L'acide salicylique essayé, fondait après une cristallisation dans l'eau à 157° (tube) ; le mélange des deux substances se ramollit vers 155° et fondit entre $156-157^{\circ}$. Comme pratiquement il n'y a pas eu dépression du point de fusion, notre substance est donc bien l'*acide salicylique*.

III. — ETUDE DES FRACTIONS

$Eb._{>2}$: $150-200^{\circ}$ et $200-202^{\circ}$

1° *Isolement d'un acide cristallisé.* — Ces deux fractions représentent (voir p. 78) les acides du mélange initial, à point d'ébullition élevé, elles laissent déposer une quantité appréciable de petits cristaux, englobés dans une masse semi-liquide de couleur brun-noir.

Pour séparer ces cristaux, nous avons diminué la viscosité de ces deux fractions par addition d'une petite quantité d'alcool éthylique ; de cette manière, l'essorage a été rendu possible.

La quantité de substance cristalline brute isolée a été la suivante :

Fraction $Eb._{>2}$	: $150-200^{\circ}$	6,1 g.
»	» : $200-202^{\circ}$	2,5 g.

soit en tout 8,6 g. de cristaux (rendement 0,87 %). A cette quantité, il faut ajouter encore 2,4 g. de cristaux bruts, obtenus par cristallisation spontanée du mélange initial avant rectification.

2° *Purification.* — La masse cristalline jaune est essorée sur plaque poreuse, puis lavée avec une très faible quantité d'alcool méthylique glacé. Par une série de cristallisations d'abord dans l'alcool méthylique bouillant, ensuite dans l'acétone bouillante diluée à 20 %, on obtient de longues aiguilles brillantes à peine colorée en jaune. Ces cristaux ont été obtenus blancs dans le cas d'une cristallisation finale effectuée dans l'alcool méthylique. Dans l'eau distillée ou l'acétone aqueuse à 20 %, nous avons toujours obtenu des cristaux un peu colorés.

3° *Propriétés.* — Les cristaux obtenus purs fondent à 229-230° (bloc) en dégageant une odeur coumarinique. Les solutions aqueuses bouillantes de cet acide dégagent la même odeur.

Cet acide est assez soluble dans l'éther ordinaire, la pyridine, l'acétone, l'alcool méthylique. l'alcool éthylique, assez peu soluble dans le benzène, l'éther de pétrole, peu soluble dans le chloroforme, très peu soluble dans l'eau distillée à froid, beaucoup plus soluble à chaud.

Analyse :

Subst. mg.	CO ² en mg.	H ² O en mg.	C %	H %
4,515	10,325	2,325	62,33	5,76
3,628	8,220	1,620	61,79	5,00
3,141	7,200	1,450	62,51	5,17
4,334	9,900	2,000	62,29	5,16
Calculé pour C ¹⁰ H ¹⁰ O ⁴ ,			61,86	5,20

Poids équivalent.

Subst. mg.	KOH	Equivalent
51,40	N/10 cmc. : 2,69	191,1
55,50	» : 2,88	192,2
5,20	N/50 cmc. : 1,33	195,2

La cryoscopie effectuée par la méthode de RAST a donné $M = 287,4$, chiffre que nous n'avons pu interpréter.

Ces résultats s'accordent d'une manière satisfaisante avec la formule $C^{10}H^{10}O^4$.

L'acide n'absorbe pas le brome en solution chloroformique ; en solution dans l'éther anhydre, le brome est fixé lentement. En solution dans l'eau ou dans l'alcool, il ne donne pas de coloration avec une solution diluée de chlorure ferrique ; de même, ce corps ne réagit pas avec les réactifs du groupe carbonyle (phénylhydrazine, 2,4-dinitrophénylhydrazine).

Afin de connaître la nature des fonctions contenues par la molécule de cet acide, autres que la fonction carboxyle, nous avons préparé d'abord l'ester méthylique.

4° *Recherche et dosage du groupe alcoxy.* — Cette recherche quantitative a été faite d'après la méthode de ZEISEL (1), appliquée à la microanalyse par PREGL (2).

Elle nous a permis de mettre en évidence un groupe méthoxy :

Subst. 5,18 mg., 2,88 mg., NO^3Ag N/100 : 2,71 cmc., 1,60 cmc. ; $OCH^3\%$: 16,30, 17,22 ; calculé pour un groupe méthoxy dans $C^{10}H^{10}O^4$: $OCH^3\%$: 15,98.

(1) *Moriatsh.*, 1885, 6, 989-996 ; 1886, 7, 406-409.

(2) Die quantitative organische Mikroanalyse, III Auflage, 1930. Julius Springer ed.

5° *Ester méthylique.* — Ce dérivé a été préparé en faisant bouillir pendant quatre heures, au réfrigérant à reflux, 500 mg. d'acide F. 230°, avec 20 cmc. d'alcool méthylique pur, contenant 4 % d'acide sulfurique. L'opération terminée, après le traitement habituel des produits de la réaction on obtient environ 600 mg. d'ester qui se prend en une masse cristalline dès que les dernières traces de solvant ont été chassées. On fait recristalliser dans l'éther de pétrole bouillant (Eb. 30-50°). Par refroidissement se déposent des aiguilles blanches, brillantes. A la troisième cristallisation, le point de fusion se stabilise entre 73° et 74° (bloc).

Analyse. — Subst., 3,439 mg. ; CO₂, 8,030 mg. ; H₂O, 1,900. Trouvé % : C, 63,68, H, 6,18. Calculé % pour C¹¹H¹²O⁴ : 63,46, H, 5,81.

La recherche de l'hydrogène actif, d'après ZEREWITINOFF, a donné :

Subst. —	Volume de CH ₄ à 0° et 760 mm —	Trouvé :		Calculé pour C ¹¹ H ¹² O ⁴	
		OH%	H%	OH%	H%
6,372 mg.	0,833 cmc	10	0,59	un OH : 8,17	un H : 0,48

Cryoscopie (RAST). — Subst., 1,66 mg., camphre, 12,72 mg. ; Δ : 25°5 ; M : 204,7.

Les résultats obtenus confirment la formule C¹⁰H¹⁰O⁴ attribuée à l'acide.

L'ester ainsi obtenu est insoluble dans une solution diluée (5 %) de carbonate de sodium; très soluble au contraire, avec coloration jaune, dans une solution aqueuse.

Ces expériences nous conduisent à admettre, dans la molécule de l'ester et par conséquent de l'acide, la présence d'un groupement hydroxyle phénolique.

Les expériences précédentes ont fait connaître la manière dont les quatre atomes d'oxygène sont engagés dans la molécule : deux sont compris dans le groupe carboxyle, un troisième dans le groupe méthoxy et le quatrième entre dans l'hydroxyle phénolique.

6° *Décarboxylation (Hespérétol)*. — Des essais préliminaires avaient montré que par chauffage à une température légèrement supérieure à son point de fusion, l'acide se transformait en une huile distillant sur les parois du tube ; cette huile, par repos, se prenait en masse cristalline. En outre, pendant l'opération, on percevait nettement une odeur coumarinique.

Encouragé par ces expériences, nous avons tenté un essai sur une quantité plus importante d'acide : dans un petit ballon à distillation, on introduit 300 mg. d'acide cristallisé, $C^{10}H^{10}O^4$. Le ballon est chauffé graduellement au bain de sable : vers 270° (température du bain), on constate, au moyen de l'eau de baryte, le dégagement de CO^2 ; on continue pendant une demi-heure à chauffer jusqu'à 300° . Pendant l'opération, un liquide distille lentement dans la tubulure latérale, où il ne tarde pas à se prendre en masse cristalline, à peine teintée de jaune, pesant 70 mg. (1). A la quatrième cristallisation dans l'éther de pétrole, le point de fusion de la substance est compris entre 56 et 57° (bloc).

Les cristaux, à odeur persistante rappelant la coumarine, ont la forme de prismes aplatis rectangulaires ; ils sont assez facilement solubles dans les solvants organiques usuels, peu solubles dans l'éther de pétrole et dans l'eau. Ils donnent

(1) Dans le ballon il reste un résidu goudronneux assez important.

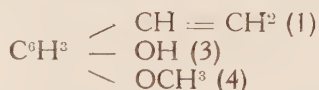
une coloration rosée avec une solution diluée de chlorure ferrique et fixent énergiquement le brome chloroformique.

Insolubles dans une solution diluée de carbonate de sodium, ils se dissolvent au contraire avec une coloration jaune, dans une solution diluée de soude.

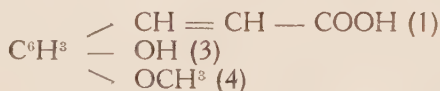
Analyse. — Subst., 2,620 mg. ; CO^2 , 6,92 mg. ; H^2O , 1,52. Trouvé % : C, 72,03, H, 6,49. Calculé % pour $\text{C}^9\text{H}^{10}\text{O}^2$: C, 71,96, H, 6,68.

Le corps F. 56-57° diffère de l'acide de départ par la perte d'une molécule de gaz carbonique.

Ce produit, par sa composition élémentaire, son point de fusion la présence d'un groupement méthoxy et d'un hydroxyle phénolique a été identifié avec l'*hespérétol*, dont la formule développée est la suivante :



et dans cette hypothèse l'acide de la valériane est représenté comme suit :



C'est la formule de l'*acide isoférulique* ou *hespérétinique*.

7° *Acide hespérétinique* ou *acide isoférulique*. — Les propriétés de l'acide de la valériane concordent entièrement avec celles de l'acide isoférulique décrit par TIEMANN et NAGAÏ (1) et TIEMANN et WILL (2).

(1) *Ber. d. chem. Gesell.*, 1878, 11, 646-657.

(2) *Id.*, 1881, 14, 946-974.

La formule de l'acide isoférulique comporte une double liaison dans la chaîne latérale; l'acide devrait donc fixer le brome assez facilement. Or, nous avons mentionné, au moment où cet acide a été décrit, qu'il se comportait vis-à-vis du brome comme un composé saturé.

Il était important d'expliquer cette contradiction apparente.

Nous avons essayé d'hydrogéner catalytiquement l'acide de la valériane et de comparer le produit issu de cette opération avec l'acide dihydroisoférulique préparé par nous, par réduction, à froid, de l'acide isoférulique au moyen du nickel Raney (1, 2).

100 mg. d'acide (F. 229-230°) retiré de la valériane sont dissous dans 90 cmc. d'alcool à 96°, on ajoute 25 cmc. d'eau et 1 g. de catalyseur (nickel-Raney). Cette opération a été réalisée à la température du laboratoire sous agitation continue; une quantité d'environ 20 cmc. d'hydrogène se fixe pendant les quinze premières minutes de l'expérience; pendant les quarante-cinq minutes qui ont suivi le volume de gaz absorbé s'est accru d'environ 5 cmc.; au total donc 25 cmc. d'hydrogène absorbé à 13° sous 755 mm. de pression. Calculé pour 100 mg. d'acide isoférulique à 0° et 760 mm.: 23,1 cmc.

Après l'opération, le solvant est concentré à un volume de 10 cmc. environ : une poudre blanc-verdâtre se dépose; on ajoute une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et les acides sont extraits par l'éther ordinaire. Les solutions éthé-

(1) DELÉPINE (M.) et HOREAU (A.), *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 201, 1301-1305.

(2) Ce procédé d'hydrogénation vient d'être généralisé par G. DUPONT, *Bull. Soc. Chim.*, 1936, [5], 3, 1021-1030.

rées, lavées et desséchées laissent, après le départ du solvant, un résidu qui, recristallisé plusieurs fois dans de l'eau bouillante, fond à 146-147° (bloc). L'acide dihydroisoférulique de TIEMANN et NAGAI fond à 146°.

Le tableau suivant permet de comparer les points de fusion de l'acide isoférulique et de ses dérivés avec ceux de l'acide retiré de la valériane.

	Points de fusion	
	TIEMANN et collab.	Valériane
Acide isoférulique.....	228°	229 - 230° (*)
Ester méthylique	79°	73 - 74° (*)
Hespérétol.....	57°	56 - 57° (*)
Acide dihydroisoférulique.	147°	146 - 147° (*)

Pour lever le moindre doute au sujet de cette identification, nous avons préparé l'acide isoférulique à partir de l'acide caféique, $C^6H^3. CH = CH COOH$ (1), OH (3) OH (4), d'après la technique de TIEMANN et NAGAI (1), selon laquelle on réalise une méthylation totale et partielle (sélective en position para) de cet acide.

L'acide isoférulique ainsi obtenu fondait à 229° (bloc), comme l'acide isolé de la valériane, ainsi que leur mélange.

(1) TIEMANN und NAGAI, *loc. cit.*

(*) Les points de fusion ont été pris au bloc de MAQUENNE.

CONCLUSIONS

Lors du traitement industriel des racines et rhizomes de valériane officinale en vue de la préparation d'un extrait, on obtient par épuisement de cet extrait à l'éther un résidu de fabrication qui fut la matière première de notre travail. A partir de ce résidu on a séparé deux produits que nous avons appelés respectivement : « Essence concrète » et « Mélange des acides initiaux ».

A. — « ESSENCE CONCRÈTE »

La saponification alcaline de « l'essence concrète » donne deux produits : un produit neutre et un produit acide.

1. *Produit neutre.* — a) J'ai isolé, par distillation fractionnée, la *pyrryl- α -méthylcétone*, C^6H^7ON , corps cristallisé, fondant à 90° , qui n'avait pas encore été signalé dans les végétaux. J'en ai donné une méthode de dosage à l'état de 2, 4-dinitrophénylhydrazone.

La *pyrryl- α -méthylcétone* possède des propriétés pharmacodynamiques intéressantes, en accord avec celles des préparations de la plante elle-même.

b) A partir des fractions colorées en bleu à point d'ébullition élevé, je n'ai pu, malgré de nombreux essais de purification, séparer un composé défini du groupe des *azulènes*.

c) N'ayant pu isoler de *bornéol* de la matière pre-

mière employée dans ces recherches, j'ai, à partir des racines et rhizomes de valériane officinale stabilisée séchée, soit d'origine française, soit d'origine belge, préparé des essences concrètes par épuisement à l'éther. Je n'ai pu isoler de ces essences la moindre trace de bornéol, alors qu'il m'a été facile d'en retirer de l'essence obtenue par entraînement à la vapeur d'eau des racines et rhizomes de valériane sèche, non stabilisée.

2. *Produit acide*. — Par distillation fractionnée j'ai retiré plusieurs acides :

- un *acide* cristallisé $C^{15}H^{22}O^2$, fusible à 135-136°;
- un *acide-alcool* cristallisé $C^{15}H^{22}O^3$, fusible à 165-166°;
- un *acide* fusible à 20°;
- un mélange des acides *stéarique* et *palmitique* (F. 52°);
- de l'acide *linoléique* identifié par son tétrabromure fusible à 113°.

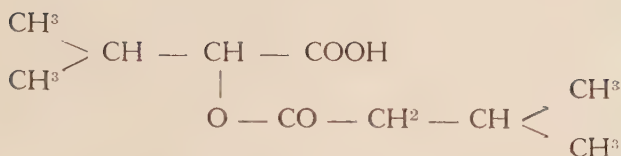
B. — « MÉLANGE DES ACIDES INITIAUX »

Ce produit a été soumis soit à l'entraînement à la vapeur d'eau, soit à la distillation fractionnée.

a) Par entraînement à la vapeur d'eau, j'ai trouvé dans les produits non entraînés, un *acide-alcool* cristallisé de formule $C^{15}H^{22}O^3$ fusible à 165-166°; cet acide a été reconnu identique à celui isolé en faible quantité, parmi les acides combinés de « l'essence concrète ».

b) Par distillation fractionnée, j'ai isolé les acides suivants :

un *acide-ester* liquide, $Eb_{0,6mm}$: 120-122°, non encore signalé dans le règne végétal, et de formule $C^{10}H^{18}O^4$,



Par hydrolyse, acide ou alcaline, cet acide-ester donne naissance à deux autres acides : l'acide isovalérique, caractérisé par son anilide, et l'acide α -oxyisovalérique, 66,5-67°5, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1^{\circ}, 79$, de formule $\text{C}^5 \text{H}^{10} \text{O}^3$, isolé pour la première fois à l'état pur.

— les acides benzoïque et salicylique; à partir de fractions liquides, accompagnant l'acide ester.

— l'acide isoférulique, de formule $\text{C}^{10} \text{H}^{10} \text{O}^4$, fusible à 229-230°, à partir des fractions acides à point d'ébullition supérieur à celles m'ayant fourni l'acide ester.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALLEN (C.). — The identification of carbonyl compounds by use of 2,4Dinitrophenyl-hydrazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 2955-2959.
- ARNAUD (A.). — De la valériane et des valérates, *Thèse, Montpellier (Pharmacie)*, 1882.
- ASAHINA (Y.) et HONGO (G.). — Kessylalcohol (I), *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1924, 506, 227-238 ; in *Chem. Abstr.*, 1928, 18, 2510-2511.
- ASAHINA (Y.) et NAKANISHI (S.). — Kessylalcohol (II), *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1926, 536, 823-833 ; in *Chem. Abstr.*, 1927, 21, 2263.
- ASAHINA (Y.) et NAKANISHI (S.). — Kessylalcohol (III), *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1927, 544, 485-501 ; in *Chem. Abstr.*, 1927, 21, 3361.
- ASAHINA (Y.) et NAKANISHI (S.). — Kessylalcohol (IV), *J. Pharm. Soc. Jap.* 1928, 48, 1-20 ; in *Chem. Abstr.*, 1928, 22, 1767.
- ASCHOFF (L.). — Bemerkungen über Baldriansäure, *Arch. d. Pharm.*, 1846, (2), 48, 275-279.
- BERG (A.). — Sur une réaction des acides alcools, *Bull. Soc. Chim.*, 1894, (3), 11, 882-883.
- BERTHELOT (M.). — Sur plusieurs alcools nouveaux, *C. R. Ac. Sc.*, 1858, 47, 262-266.
- BERTHELOT (M.). — Sur plusieurs alcools nouveaux. Combinaisons des acides avec la cholestérine, l'éthyl, le camphre de Bornéo et la méconine, *Ann. Chim. et Phys.*, 1859, (3), 56, 51-98.

- BERTRAM (J.) et GILDEMEISTER (E.). — Ueber das Kessöl, *Arch. d. Pharm.*, 1890, 228, 483-492.
- BERTRAM (J.) et WALBAUM (H.). — Ueber das Vorkommen von Camphen in ätherischen Oelen, *J. prakt. Chem.*, 1894, 49, 15-19.
- BERTRAND (G.) et THOMAS (P.). — Guide pour les manipulations de chimie biologique, 1910.
- BIOT. — Expériences sur l'essence liquide qui m'a été remise par M. Pelouze, comme sécrétée par la plante jeune qui donne le camphre de Bornéo, *C. R. Ac. Sc.*, 1840, 11, 371-377.
- BONAPARTE (L.-L.). — Sur les acides valérianique et butyrique, *C. R. Ac. Sc.*, 1845, 21, 1076-1077.
- BOURQUELOT (Em.). — Ferments oxydants et médicaments, *J. Pharm. Chim.*, 1896, (6), 4, 481-485.
- BOURQUELOT (Em.). — Recherche dans les végétaux, du sucre de canne à l'aide de l'invertine et des glucosides à l'aide de l'émulsine, *J. Pharm. Chim.*, 1901, (6), 14, 481-487.
- BOURQUELOT (Em.). — Sur la recherche, dans les végétaux, des glucosides hydrolysables par l'émulsine, *J. Pharm. Chim.*, 1906, (6), 23, 369-375.
- BROOKS (B.). — The role of oxidases in the formation of certain constituents of essential oils, *J. Am. Chem. Soc.*, 1912, 34, 67-74.
- BRUYLANTS (G.). — Ueber den Zusammenhang der chemischen Verbindungen in den flüchtigen Oelen, *Ber d. chem. Gesell.*, 1878, 11, 449-456.
- BULLOCK (K.). — The assay of valerian root and of certain other aromatic drugs, *Pharm. J. and Pharmac.*, 1924, 113, 109-113.
- BULLOCK (K.). — A chemical examination of the oleo-resin of Indian Valerian root, *Pharm. J. and Pharmac.*, 1925, 115, 122-125.
- BULLOCK (K.). — The chemical constituents of the oleo-resin and Fatty Matter of Indian Valerian Root, *Pharm. J. and Pharmac.*, 1926, 117, 152-157.

- CARLES (P.). — Valériane et Oxydase. *J. Pharm. Chim.*, 1900, (6), 12, 148-150.
- CARLSOHN (H.). — Molekulargewichts-Bestimmungen von schwerlöslichen Stoffen in Campher, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1927, 60, 473-476.
- CHEVALIER (J.). — Action pharmacodynamique d'un nouvel alcaloïde contenu dans la racine de valériane fraîche, *C. R. Ac. Sc.*, 1907, 144, 154-157.
- CHEVALIER (J.). — Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retirés de la racine de valériane, *Bull. gén. Thérap.*, 1907, 153, 815-825.
- CHEVREUL (M.-E.). — Recherches chimiques sur les corps gras, et particulièrement sur leurs combinaisons avec les alcalis, *Mémoires de Chimie*, 1818, VII^e Mém.
- CHEVREUL (M.-E.). — Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale, 1889, Paris, Imprimerie Nationale ; Edition imprimée pour le centenaire de 1789. Librairie Gauthier-Villars.
- CIAMICIAN (C.-L.) et DENNSTEDT (M.). — Studi sui composti della serie del pirrolo. L'acetilpirrolo e il pseudo-acetilpirrolo, *Gazz. Chim. it.*, 1883, 13, 455-465.
- CIONGA (Em.). — Présence de la pyrrol- α -méthylcétone dans la valériane stabilisée, *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 200, 780-782.
- CIONGA (Em.). — Sur un acide ester contenu dans la racine de valériane officinale, *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 201, 1152-1154.
- CURTIUS (T.) et DEDICHEN (G.-M.). — Synthesen von Benzolhydrazinen mittelst Hydrazinhydrat, *J. prak. Chem.*, 1894, 50, 241-274.
- CZYRNIANSKY (E.). — Notiz über die nicht flüchtigen Säuren der Wurzel von *Valeriana officinalis*, *Ann. Chem. und Pharm.*, 1849, 71, 21-23.
- DELÉPINE (M.) et HOREAU (A.). — Sur l'hydrogénation de quelques composés carbonylés par le nickel platiné. Influence d'un alcali, *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 201, 1301-1305.
- DENNSTEDT (M.). — Ueber die von Dippel'schen enthaltenen C-Dimethylpyrrole, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1889, 22, 1924-1929.

- DESSAIGNES (M.-V.). — Note sur un acide nouveau dérivé de l'acide valérianique, *C. R. Ac. Sc.*, 1851, 33, 164-165.
- DUMAS (J.-B.) et STAS (J.-S.). — Sur les types chimiques, *Ann. de Chim. et Phys.*, 1840, [2], 73, 113-167.
- DUPONT (G.). — Hydrogénation catalytique sélective par le nickel à froid. I. Fonction éthylénique, *Bull. Soc. Chim.*, 1936, [5], 3, 1021-1030.
- FERNANDEZ (O.), SOCIAS (L.) et TORRÈS (C.). — La 2,4-Dinitrofenilhidracina en la determinacion cuantitativa de compuestos carbanilicos, *Anales Soc. española Fis. Quim.*, 1932, 30, 37-49.
- FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.). — Dosage de la santonine par la 2,4-dinitrophénylhydrazine, *J. Pharm. Chim.*, 1932, (8), 16, 49,55.
- FINZI (C.) et VECCHI (E.). — Sopra alcuni derivati dei metilpirrilchetoni con l'aldeida furanica, *Gazz. Chim. it.*, 1917, 47, 10-19.
- FISCHER (E.) et SCHEIBLER (H.). — Zur Kenntniss der Waldenschen Umkehrung, III. *Ber. d. chem. Gesell.*, 1908, 41, 2891-2902.
- FISCHER (H.) et ORTH (H.). — Die Chemie des Pyrrols, 1934 (Leipzig).
- GERHARDT (Ch.) et CAHOURS (A.). — Recherches chimiques sur les huiles essentielles, *Ann. Chim. et Phys.*, 1841, (3), 1, 60-111.
- GERHARDT (Ch.). — Sur la transformation de l'essence de valériane en camphre de Bornéo et en camphre de laurinéas, *Rev. Scient. et industr. Quesneville*, 1842, 9, 196-199.
- GERHARDT (Ch.). — Recherches chimiques sur l'essence de valérone et l'essence d'estragon, *Ann. Chim. et Phys.*, 1843, (3), 7, 275-295.
- GERHARDT (Ch.). — Untersuchungen über der chemische Classification der organischen Substanzen, *J. prakt. Chem.*, 1843, 28, 34-53.
- GERHARDT (Ch.). — Zusammensetzung des Baldrianöls. Valerian und Camphorreihe, *Ann. Chem. und Pharm.*, 1843, 45, 29-41.

- GEROCK (J.-E.). — Notizen über die Zusammensetzung des Valerianöls, *J. Pharm. Als.-Lorr.*, 1892, 19, 82-84.
- GILDEMEISTER (E.) et HOFFMANN (Fr.). — Die aetherische Ole, III Auflage, 1931.
- GILMAN (H.), ROWE (L.) et DICKEY (J.). — The hypnotic action of mixed ketones containing different types of aromatic nuclei, *Rec. Trav. Chim. P. B.*, 1933, 52, 395-398.
- GORIS (A.) et VISCHNIAC (Ch.). — Sur les alcaloïdes de la valériane, *C. R. Ac. Sc.*, 1921, 172, 1059-1061.
- GROTE (J.-N.). — Beobachtungen über die Säure, welche das destillierte Wasser der Valerianawurzel enthält, *Brand. Arch. Pharm.*, 1830, 33, 160-165.
- GROTE (J.-N.). — Fernere Bemerkungen über die in der Valeriana enthaltene Säure, *Arch. d. Apothekerver.*, 1831, 38, 4-8.
- HAMPSHIRE (C.-H.) and PAGE (G.-R.). — The Determination of Camphor in Galenicals by means of 2,4-Dinitrophenylhydrazine, *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1934, 7, 558-664.
- HARLAY (M.). — Le saccharose dans les organes végétaux souterrains, 1905, *Thèse Univers. (Pharm.)*, Paris, 93 pages.
- HOUBEN (J.). — Die Anwendung der Rast'schen Campher-methode zur Mikromolecular-gewichts-bestimmung von Flüssigkeiten, *J. prakt. Chem.*, 1922, 105, 27-30.
- JANOT (M.-M.). — Recherches sur le sclaréol retiré de l'essence dite « absolue » de sauge sclarée (*Salvia Sclarea* L.), *Ann. de Chimie*, 1932, 17, 5-127.
- JANOT (M.-M.) et CIONGA (Em.). — Dosage de la pyrrol- α -methylcétone, principe actif de la valériane, à l'état de 2,4-dinitrophénylhydrazone, *Bull. Sc. Pharm.*, 1935, 42, 349-351.
- JANOT (M.-M.) et MOUTON (M.). — Dosage du camphre à l'état de 2,4-dinitrophénylhydrazone dans les teintures de camphre concentrée et faible, *J. Pharm. Chim.*, 1936, (8), 23, 547-549.
- KNORR (L.) und LANGE (H.). — Ueber die Bildung von Pyrrol-derivaten aus Iso-nitrosoketonen, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1902, 35, 2998-3008.

- KROMMER. — Ueber das Vorkommen von Saccharose in Rhizoma Valerianæ, *Pharm. Centralh.*, 1908, 49, 397.
- LEGRAS (M.). — Essence de valériane. Contribution à l'étude physiologique et chimique du bornéol et des éthers du bornéol. *Thèse Doct. Méd.*, 1906.
- LINDENBERG (J.). — Untersuchungen der Rhizoma von Valeriana officinalis und Valeriana Hardwickii, *Pharm. Z. f. Russ.*, 1886, 25, 523-529.
- MARTIUS (Th.). — Gesammelte Nachrichten über den Campherbaum aus Sumatra, sowie über den Campher und das natürliche Campheröl, welches er liefert, *Ann. Chem. und Pharm.*, 1838, 25, 305-324.
- MARTIUS (Th.). — Id., *Ann. Chem. und Pharm.*, 1838, 27, 44-71.
- MELVILLE (J.). — The Dehydrogenation of the Sesquiterpenes of *Wintera colorata*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 2462-2465.
- MELVILLE (J.). — Azulene, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 3288-3292.
- ODDO (B.). — Sintesi metallo-organiche nel gruppo del pirrolo. Pirralchilchetoni, *Gazz. Chim. it.*, 1910, 40, 353-367.
- ODDO (B.). — Synthesen mittels Magnesium-Pyrrol-Verbindungen. II Mitteilung : Alkyl-Pyrrol-Ketone, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1910, 43, 1012-1021.
- OLIVIÉRO (M.). — Sur les carbures volatils de l'essence de valériane, *C. R. Ac. Sc.*, 1893, 117, 1096-1097.
- OLIVIÉRO (M.). — Sur les carbures volatils de l'essence de valériane, *Bull. Soc. Chim.*, 1894, (3), 11, 150-152.
- OLIVIÉRO (M.). — Etude sur l'huile essentielle de valériane (*Valeriana officinalis* L.) variété sauvage, *Bull. Soc. Chim.*, 1895, (3), 13, 917-926.
- OLIVIÉRO (M.). — Etude chimique sur l'huile essentielle de valériane (*Valeriana officinalis* sauvage), 1895, *Thèse Pharm. Paris*.
- PARANT (Er.). — Etude physiologique et clinique de la valériane, *Thèse Doctorat (Médecine)*, Paris, 1905.
- PELOUZE. — Extrait d'un mémoire sur les huiles essentielles, *C. R. Ac. Sc.*, 1840, 11, 365-371.

- PENTZ (H.). — Ueber das Valerianwasser, *Arch. d. Apothekerver.*, 1829, 28, 337-338.
- PERROT (Em.) et GORIS (A.). — Rapport sur un travail de MM. Perrot et Goris, relatif à la stérilisation des plantes médicinales et leur activité thérapeutique, par M. Guignard, rapporteur, *Bull. Ac. Méd.*, 1909, [3], 62, 97-99.
- PIERLOT (M.). — Recherches sur l'huile essentielle de valériane, *C. R. Ac. Sc.*, 1859, 48, 1018.
- PIERLOT (M.). — Recherches chimiques sur l'huile essentielle de valériane, *Ann. Chim. et Phys.*, 1859, (3), 56, 291-297.
- POUCHET et CHEVALIER. — Etude pharmacologique et pharmacodynamique de la valériane, *Bull. gén. Thérap.*, 1904, 147, 139-146.
- POUCHET et CHEVALIER. — Action physiologique du suc de valériane sur le cœur et la circulation, *Bull. gén. Thérap.*, 1905, 149, 25-27.
- PREGI (F.). — Die quantitative organische Mikroanalyse, III Auflage 1930, J. Springer.
- PURGOTTI (A.). — I. Sulla 2,4-dinitro-fenil-idrazina e sulla picril-idrazina e loro derivati. II. Azione dell'idrato d'idrazina sull'clorale, *Gazz. Chim. it.*, 1894, 24, 554-584.
- RABBENO (A.). — Ricerche farmacologiche su alcuni derivati del pirrolo, *Boll. Soc. Med. Chirur. Pavia*, 1927, p. 349-367.
- RABBENO (A.). Sull'azione farmacologica del pirrolo et dei pirril-alchilchetoni, Nota I. Azione generale nella rana, *Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1929, 35, 377-423.
- RABBENO (A.). — Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirril-alchilchetoni, Nota II. Ricerche sul cuore isolato di rana, *Archivio di Farmac. speriment. e Scienze affini*, 1929, 48, 1-17.
- RABBENO (A.). — Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirril-alchilchetoni. Nota III, Ricerche sul sistema nervoso isolato, *Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1929, 36, 172-204.
- RABBENO (A.). — Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirril-alchilchetoni, Nota IV. Azione antitermica ed antipiretica nel coniglio, *Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1930, 36, 387-424.

- RABBENO (A.). — Sull'azione farmacologica del pirrolo e dei pirrilalchilchetoni, Nota VII. Azione anestetica locale, *Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1930, 39, 19-36.
- RABOURDIN. — Note sur la préparation de l'acide valérianique, *J. Pharm. Chim.*, 1844, 6, 310-311.
- RAST (K.). — Mikro-Molekulargewichts-Bestimmung im Schmelzpunkt-apparat, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1922, 55, 1051-1054.
- ROCHLEDER (Fr.). — Ueber die künstliche Darstellung des Camphor's der Laurineen, *Ann. Chem. und Pharm.*, 1842, 44, 1-10.
- ROTH (W.-A.) et EISENLOHR (F.). — Refraktrometrisches Hilfsbuch, Leipzig, Vert et C^o, 1911.
- RUZICKA (L.) et HAAGEN SMIT (A.-J.). — Polyterpene und Polyterpenoïde. LVI. Zur Kenntnis der Azulene, *Helv. Chim. Acta*, 1931, 14, 1104-1132.
- RUZICKA (L.) et RUDOLPH (E.-A.). — Höhere Terpenverbindungen. XXVI. Zur Kenntnis der Azulene, *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 118-140.
- SABETAY (S.) et SABETAY (H.). — Sur une réaction colorée des sesquiterpènes azulénogènes, *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 199, 313-316.
- SCHIFF (R.). — Zur Constitution des Pyrrols, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1877, 10, 1500-1503.
- SCHONBRODT (L.). — De l'influence de la dessiccation sur les principes actifs des plantes, *J. méd. Bruxelles*, 1867, p. 162.
- SHIMOYAMA (Y.) et HYRANO (K.). — Ueber die japanische Baldrian-wurzel (Kisso), *Apoth. Ztg.*, 1918, 56, 161.
- STAUDINGER (H.) et KUPFER (O.). — Ueber Reaktionen des Methylens. III. Diazomethan, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1912, 45, 501-509.
- TCHITCHIBABINE (A.-E.) et OPARINA (M.-P.). — The volatil base of valerian roots, *C. R. Ac. Sc. U. R. S. S.*, 1934, 1, 119-122; in *Chem. Abstr.*, 1934, 28, 2715.
- TIEMANN (F.) et NAGAI (N.). — Über Abkömmlinge der Kaffeesäure und der Hydrokaffeesäure sowie die Synthese der Kaffeesäure, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1878, 11, 646-657.

- TIEMANN (F.) et WILL (W.). — Ueber das Hesperidin, ein Glucosid der Aurantiaceen, und seine Spaltungsprodukte, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1881, 14, 946-974.
- TRAUTWEIN (J.-B.). — Einige Metamorphosen der Kartoffelfuselöls in einer Reihe von Präparaten, *Buchn. Repert. d. Pharm.*, 1846, 91, 1-31.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Chemische Untersuchung der kleinen Baldrianwurzel, *Trommsd. J. d. Pharm.*, 1809, 18, 3-27.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Beiträge zur chemischen Kenntnis der Baldriansäure, *Neues J. d. Pharm.*, 1832, 24, 134-147.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Sur l'acide valérianique et ses combinaisons, *Ann. Chim. et Phys.*, 1833, (2), 54, 208-216.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Fortsetzung der Versuche über der Valerian oder Baldriansäure und ihre Verbindungen, *Neues J. d. Pharm.*, 1833, 26, 1-41.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Ueber die Valeriansäure und ihre Verbindungen, *Ann. Chem. und Pharm.*, 1833, 6, 176-202.
- TROMMSDORFF (J.-B.). — Ueber die kleine Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L.), *Ann. Chem. und Pharm.*, 1834, 10, 213-227.
- WALISZEWKI (S.). — Alcaloïde retiré de la racine de valériane, *Union pharm.*, 1891, 32, 109-110.
- WINKLER (F.-L.). — Bemerkungen über die Darstellung und das chemische Verhalten der Baldriansäure, *Buchn. Repert. d. Pharm.*, 1833, 44, 180-198.
- WITTSTEIN (G.). — Erfahrungen über Darstellung Eigenschaften und Zusammensetzung der Baldriansäure und einiger ihrer Salze, *Buchn. Repert. d. Pharm.*, 1845, 87, 289-304.
- ZEISEL (S.). — Über ein Verfahren zum quantitativen Nachweise von Methoxyl, *Monats.*, 1886, 6, 989-996.
- ZEISEL (S.). — Ueber ein Verfahren zum quantitativen Nachweise natsh., 1886, 7, 406-409.
- ZEREWITINOFF (Th.). — Quantitative Bestimmung von Hydroxylgruppen mit Hilfe Magnesium-organische Verbindungen, *Ber. d. chem. Gesell.*, 1907, 40, 2023-2031.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

BOTANIQUE. — Formation des essences chez les végétaux.

Vu et approuvé :

Paris, le 18 Juin 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences :

Ch. MAURAIN.

VU et Permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLETY.

IMPRIMERIE DE PERSAN-BEAUMONT
80, Avenue Wilson
- PERSAN (Seine-et-Oise) -

